现代化学基础丛书 18

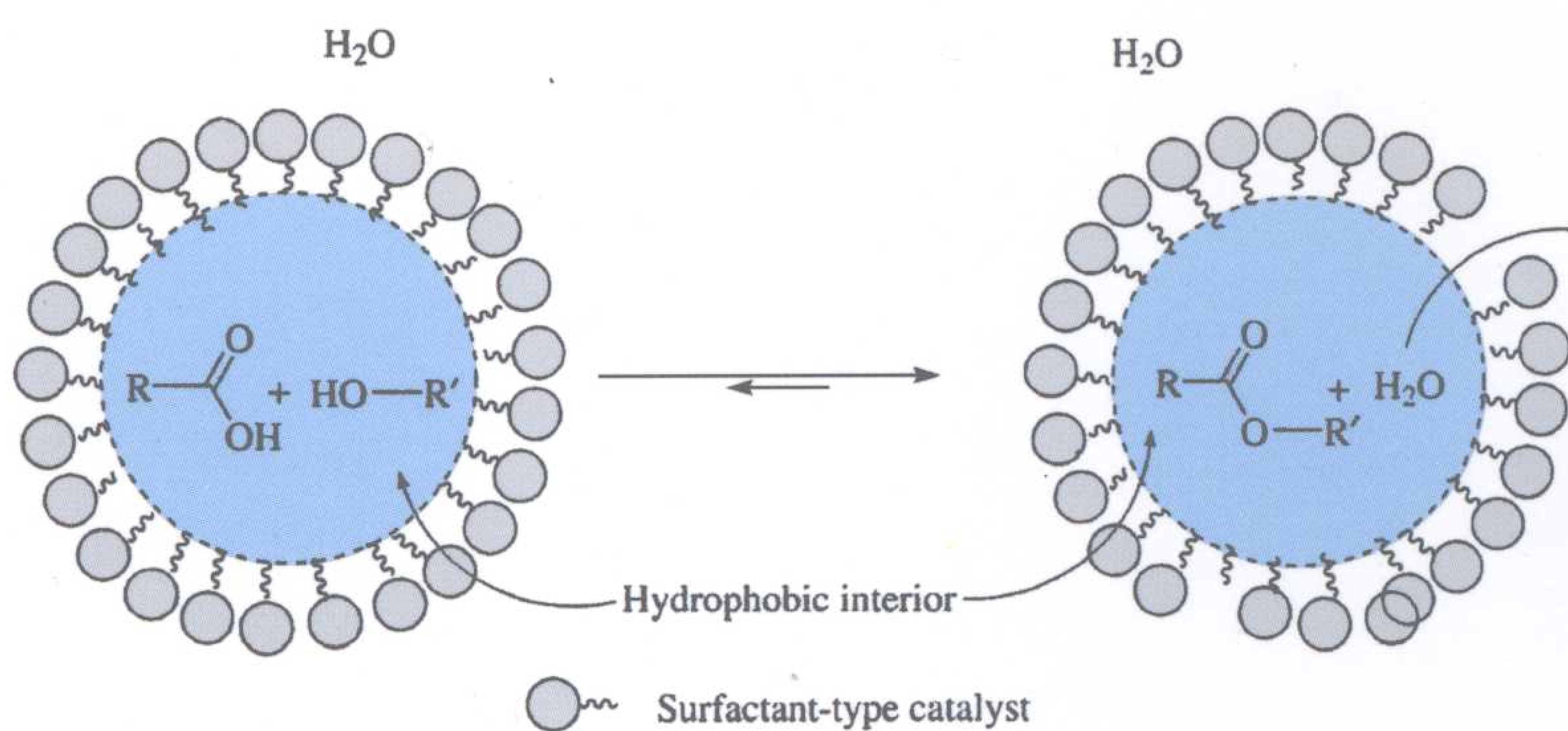
水相有机反应大全

Comprehensive Organic Reactions in Aqueous Media

(Second Edition)

〔加〕李朝军 〔加〕陈德恒 著

王 东 刘 利 陈拥军 译



科学出版社
www.sciencep.com

现代化学基础丛书 18 水相有机反应大全

- 作者为水相有机反应研究的开创者之一，是有机化学和绿色化学界国际著名化学家
- 为有关水相有机反应的经典著作，原著出版后受到极大的关注和好评
- 深入浅出，内容丰富，既有基础理论分析（包括反应机理的介绍），又有当前最新进展的综述
- 按官能团分类，既体现了当前水相有机反应的多样性，又与传统的有机化学相呼应
- 提供了工业应用的实例
- 译者为有机化学领域国内知名专家，科研成果卓著，著译经验丰富



wiley.com

科学出版社 ·化学化工分社
电　话：010-64001053
E-mail:zhouqiaolong@mail.sciencep.com



ISBN 978-7-03-025252-4



销售建议：化学/有机化学

定 价：68.00 元

“十一五”国家重点图书出版规划项目
现代化学基础丛书 18

水相有机反应大全

Comprehensive Organic Reactions in Aqueous Media (Second Edition)

科学出版社
北京

图字：01-2009-2610

内 容 简 介

本书系统地介绍了水相有机反应研究的历史、最新成果和进展。全书共分 12 章，内容包括烷烃、烯烃、炔烃、醇和醚、有机卤代物、芳香化合物、醛和酮、羧酸及其衍生物、共轭羰基化合物、含氮化合物等在水相中的各种反应以及水相周环反应。展现了水相有机反应的新理论、新动态和新的应用前景，对有机化学基础理论的发展也起到了促进作用。

本书可供从事有机化学、绿色化学和化工以及化学生物学的科研人员、教师、研究生及相关行业的技术人员参考，也可作为高等院校有机化学、精细化工、药物化学和材料化学的高年级学生的教材。

Comprehensive Organic Reactions in Aqueous Media，2e

Chao-Jun Li；Tak-Hang Chan

图书在版编目（CIP）数据

水相有机反应大全/（加）李朝军，（加）陈德恒著；王东，刘利，陈拥军译. —北京：科学出版社，2009

（现代化学基础丛书：18）

ISBN 978-7-03-025252-4

Ⅰ. 水… Ⅱ. ①李…②陈…③王…④刘…⑤陈… Ⅲ. 水相-有机化学-化学反应 Ⅳ. O621

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2009）第 143211 号

责任编辑：周巧龙 刘 冉 / 责任校对：郑金红

责任印制：钱玉芬 / 封面设计：王 浩

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码：100717

http://www.sciencep.com

□源印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2009 年 8 月第 一 版 开本：B5（720×1000）

2009 年 8 月第一次印刷 印张：23

印数：1—2 200 字数：448 000

定价：68.00 元

（如有印装质量问题，我社负责调换〈路通〉）

《现代化学基础丛书》编委会

《现代化学基础丛书》序

如果把牛顿发表“自然哲学的数学原理”的1687年作为近代科学的诞生日，仅300多年中，知识以正反馈效应快速增长；知识产生更多的知识，力量导致更大的力量。特别是20世纪的科学技术对自然界的改造特别强劲，发展的速度空前迅速。

在科学技术的各个领域中，化学与人类的日常生活关系最为密切，对人类社会的发展产生的影响也特别巨大。从合成DDT开始的化学农药和从合成氨开始的化学肥料，把农业生产推到了前所未有的高度，以致人们把20世纪称为“化学农业时代”。不断发明出的种类繁多的化学材料极大地改善了人类的生活，使材料科学成为了20世纪的一个主流科技领域。化学家们对在分子层次上的物质结构和“态-态化学”、单分子化学等基元化学过程的认识也随着可利用的技术工具的迅速增多而快速深入。

也应看到，化学虽然创造了大量人类需要的新物质，但是在许多场合中却未有效地利用资源，而且产生了大量排放物造成严重的环境污染。以至于目前有不少人把化学化工与环境污染联系在一起。

在21世纪开始之时，化学正在两个方向上迅速发展。一是在20世纪迅速发展在惯性驱动下继续沿各个有强大生命力的方向发展；二是全方位的“绿色化”，即使整个化学从“粗放型”向“集约型”转变，既满足人们的需求，又维持生态平衡和保护环境。

为了在一定程度上帮助读者熟悉现代化学一些重要领域的现状，科学出版社组织编辑出版了这套《现代化学基础丛书》。丛书以无机化学、分析化学、物理化学、有机化学和高分子化学五个二级学科为主，介绍这些学科领域目前发展的重点和热点，并兼顾学科覆盖的全面性。丛书计划为有关的科技人员、教育工作者和高等院校研究生、高年级学生提供一套较高水平的读物，希望能为化学在新世纪的发展起积极的推动作用。

朱清时

中 文 版 序

无论过去、现在或将来，化学在开发新能源、新材料、新医药、新农药以及新日常用品等各个方面都起着核心的作用。几乎所有的现代工业产品的制备过程都需用到一个或多个化学反应及过程。在进行各种各样的化学反应的时候，人们常常首先需要考虑的一个问题是：需用什么样的溶剂？

传统概念上选用哪一种溶剂的最基本要求是，化学反应剂必须能够溶解在该溶剂中。因而，各种各样的无机化合物通常选用水作溶剂。因为一般有机化合物不溶解于水，因而为了进行有机化学反应，各种各样的非天然的合成有机溶剂被开发出来。这些溶剂对一百多年来整个有机化学的发展做出了重大贡献，但也带来了两个根本问题：一是整个有机化学反应被“定型”到有机溶剂中；同时有机化学和有机溶剂在制药工业、化工、农业、纺织、材料、涂料及日用品中的大规模使用也造成了污染问题。空气中的有机污染物主要是有机溶剂造成的。

然而亿万年来，自然界进化过程中的“天然”有机化学反应过程既不需用有机溶剂也不需要“溶解”，而是通常在水介质中来进行的。同时，20 世纪 90 年代初出现了一个新的学科：绿色化学。绿色化学的本质在于研究新的可行方法来根除和减少化学污染及危害，而同时保证工业经济的发展。开发洁净溶剂是绿色化学领域的一个最重要的组成部分。正是由于这些原因，本书作者于 90 年代中期首先出版了名为《水相有机反应》的专著。该书对早期绿色化学的发展起到了重要作用。十多年来，大量的水介质中的有机化学反应及研究被开发出来，新的化学现象，如“水上化学”反应（“on water” reaction）被发现，使得我们最近出版了这本更详细的《水相有机反应大全》。需要指出的是，用水作介质（溶剂）本身并不能保证该反应一定对环境有益。这些反应仅为使用者提供了一个有可能开发“绿色过程”的工具。我们衷心希望，本书能对化学工作者、化工人员、学生及科研人员的生产、学习和研究起到一些帮助，也能对绿色化学的进一步发展起到一些推动作用。

李朝军

2009 年 1 月于 Montreal

译 者 的 话

有机合成化学研究的一个主要方面是基于溶剂的化学，大量使用的有机溶剂是有机合成反应对环境的主要污染源之一，所以，绿色合成化学研究的一个重要内容是反应介质的选择。水相有机反应的研究是绿色合成化学的重要组成部分。

本书原著的第一版 *Organic Reaction in Aqueous Media* 于 1998 年出版。该书被认为是有关水相有机反应的经典之作，出版后受到极大的关注和好评。自那时起已过了十多年，水相有机反应研究的广度和深度有了突破性的进展。水相有机反应的特点和优点已被越来越多的有机化学家认可。同时，水作为非传统的反应介质，与经典的有机反应介质相比有许多特点，因而水相有机反应的研究对有机化学的发展起了推动作用。显然，第一版已不能适应该领域的发展，也不能满足广大读者对该书的要求。C. J. Li 和 T. H. Chan 两位教授在第一版的基础上撰写了第二版，即本书 *Comprehensive Organic Reactions in Aqueous Media*（《水相有机反应大全》）。与第一版相比，第二版的内容有了很大的扩展，由 7 章增加到 12 章。不仅突出了水相有机反应的特点和优点，而且综述了近十年来水相有机反应研究的进展。以有机官能团分类，既体现了当前水相有机反应的多样性，又与传统的有机化学相呼应。本书深入浅出，内容丰富，既有对水介质中有机反应的基础理论分析（包括反应机理的介绍），又有当前最新进展的综述，是一本总结水相有机反应理论和应用的大全。我们翻译该书，并推荐给中国的读者，希望能对中国的绿色化学和水相有机反应的研究起到促进作用。

在翻译过程中，译者力图尽可能地既忠实原著又保持原文的风格。对于某些暂无适当的、能与原文相对应的中文专用名词，本译著就直接引用了原著的英文。限于译者的水平，译文中定有不当之处，敬请读者予以指正。本书的翻译和出版得到原作者 C. J. Li 和 T. H. Chan 两位教授、黄志镗先生和戴立信先生两位前辈的关心和大力支持，以及中国科学院化学研究所分子识别与功能实验室的各位同事和研究生的鼎力相助，在此一并表示衷心的感谢。

译 者

2009 年 7 月

第二版前言

近十年前，我们出版了第一本关于水中有机化学的专著，题名为 *Organic Reactions in Aqueous Media*（《水相有机反应》）。该书共分七章，包括：引言、周环反应、亲核加成和取代反应、金属参与的反应、过渡金属催化的反应、氧化和还原反应以及工业应用。那时，有关的文献报道还很有限，如此分类显得清晰而合理，内容也相当全面。对于后续的研究工作，该书起到了普遍的指导作用。但是，自该书出版后，在这个重要的研究领域里，相关的研究工作有了突破性的进展。现在，水相有机反应已成为某些最激动人心的研究课题。已见报道的水相有机反应种类繁多，其多样性与在经典的有机溶剂中进行的有机反应相当。在水中还发现有全新的独特的反应性能。目前，研究工作者很难跟踪该领域的发展，而学生也很难了解其全貌。由于所论及的范围如此之宽，我们决定以官能团为基础论述有关的课题，这也和大多数经典的有机化学教科书的分类相符。这样，该书的新版（第二版）共有 12 章，即引言、烷烃、烯烃、炔烃、醇和醚、有机卤化物、芳香化合物、醛和酮、羧酸及其衍生物、共轭羰基化合物、含氮化合物和周环反应。我们希望，第二版将成为致力于该研究领域的研究人员和学生的一本综合性的参考工具书。

李朝军　陈德恒

目　　录

第1章 引 言

所有的无机物中，若未经改性或与其他物质结合，仅就其本身固有的特质而言，水是最奇妙的物质。如果我们认识到：在云间看到的所有变化和美妙景象的源头是水；水作为工具将我们关注的地球塑造得更趋对称，雕刻出美丽的峭壁；水以雪的形式为山峦披上长袍，闪烁着，如果不是亲眼看到，就不可能想象到的神秘光芒；水以大雨的形式出现在天空中，化为一道彩虹横跨其间；水存在于冉冉升起的晨雾中，存在于撒满倒影、深而清澈的池塘中，存在于宽阔的湖泊和奔腾的河流中；最后，在所有人的脑海里，水象征着不屈不挠和不可征服的权力，是难以驾驭、千变万化、无比奇妙和无拘无束的大海的组成单元……那么，这一切仿佛是在力图描画出一个心灵的圣物[1]。

在太阳系中，水的化学是发生变化的最原始的驱动力之一，它始于太阳系星云中的气体开始凝聚成固态物质之后的两千万年之内[2]。在彗星中，水同样是最丰富的挥发性分子。在地球上，仅海洋本身就含有约 1.4×10^{21} kg 或320 000 000立方英里的水。另有 0.8×10^{21} kg 的水以水合的形式存在于地球表层的岩石中。以质量计，人体约有 65％的水。某些器官，如脑和肺，近 80％由水组成[3]。

水是生命的基础和载体。成千上万年间，水为地球上生命的进化打下了基础。正是以水为溶剂，才能发生一系列生化有机反应（和无机反应）。所有这些对生命体系有影响的反应，不可避免的都是在水介质中进行的。另一方面，现代有机化学的发展几乎都是以在有机溶剂中进行的有机反应为基础的。仅在近 20 年间，人们才，或者说，再次将注意力放在水相有机反应上。这个进展在很大程度上是基于 Breslow 关于 Diels-Alder 反应的研究工作[4]。自那时起，很多传统上只能在有机溶剂中进行的有机反应，如 Barbier-Grignard 类型的反应，已能成功地在水介质中进行。而且，发现了一些以水为溶剂才能进行的新反应，此时，对这些反应采用水为溶剂是至为关键的因素。

为什么我们应该考虑用水作为有机反应的溶剂呢？这里有许多潜在的优点：

（1）成本低。水是在地球上所能提供的最廉价的溶剂；采用水为溶剂使许多化学过程更经济。

（2）安全性高。很多有机溶剂是可燃的，有潜在的爆炸性，可能诱变畸形或致癌病变；而水就没有这些危险。

（3）合成效率高。在许多有机合成中，应用水为溶剂有可能免除官能团的保

护和去保护，减少合成步骤。可以直接使用水溶性的底物，这在碳水化合物和肽化学方面将会特别有用。

（4）操作简便。在大规模的工业过程中，能按简单的相分离操作分离有机产品。由于在所有物质中，水具有最大的热容，因此，以水为溶剂就能很容易地控制反应温度。

（5）环境友好。由于水极易循环使用，同时，排放到环境时对环境是友好的（如果水中不含有害的残余物）。水的应用有可能缓解由有机溶剂引起的污染问题。

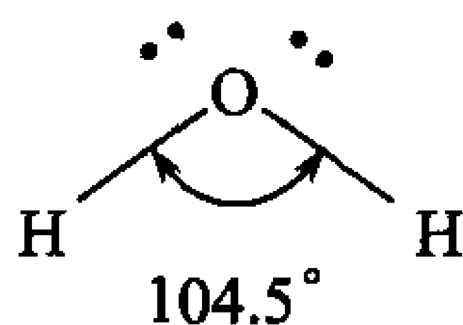
（6）具有发展新合成方法的可能性。在有机化学中，与在有机溶剂中的反应相比较，水作为反应溶剂还较少被开发。这里就有很多机会去发展以往没有被发现的新的合成方法。

本章将简要描述水的某些基本的物理和化学性质以及这些性质与水相有机化学[包括反应性、选择性（化学、区域和立体选择性）和相分离等]的可能的关联。

1.1 水的结构和形态[5]

18 世纪 80 年代，Cavendish 和 Lavoisier 确认了水的组成是氢和氧。Gay-Lussac 和 Humbold 在 1805 年发现，水分子中氢和氧的比例为 2∶1。1842 年，Dumas 发现在水分子中，氢和氧结合的质量比非常接近 2∶16。

水有两个 σ 键，在氧上有两个孤对电子，氧的键角是 104.5°。



水有三种基本的存在形式：气态、液态和固态。水的这三种形态之间的关系可用压力-体积-温度的相图（图 1.1）来描述。

液态水的结构非常复杂，直到目前仍然是研究的课题。和其他液体比较，液态水的分子以氢键连接在一起，其结构会引起某些反常现象[6]。

但是，对水的固态来说，通常的六方晶冰（冰 I）的基本结构特点已被很好地确定。在这个结构（图 1.2）中，每个水分子通过氢键，以几近完美的四面体配位的形式与其他四个水分子相键合。这种排列导致开放的晶格，在其中，分子间的内聚力非常大。

气态水分子为互相离解的状态，能很容易地凝聚成小的团簇。升高温度和降低压力有助于分子离解；而同时升高温度和压力将增加液相的气化过程，并增加气相的凝聚。在极高的温度和高压下，水达到超临界态，在此状态下，不再存在

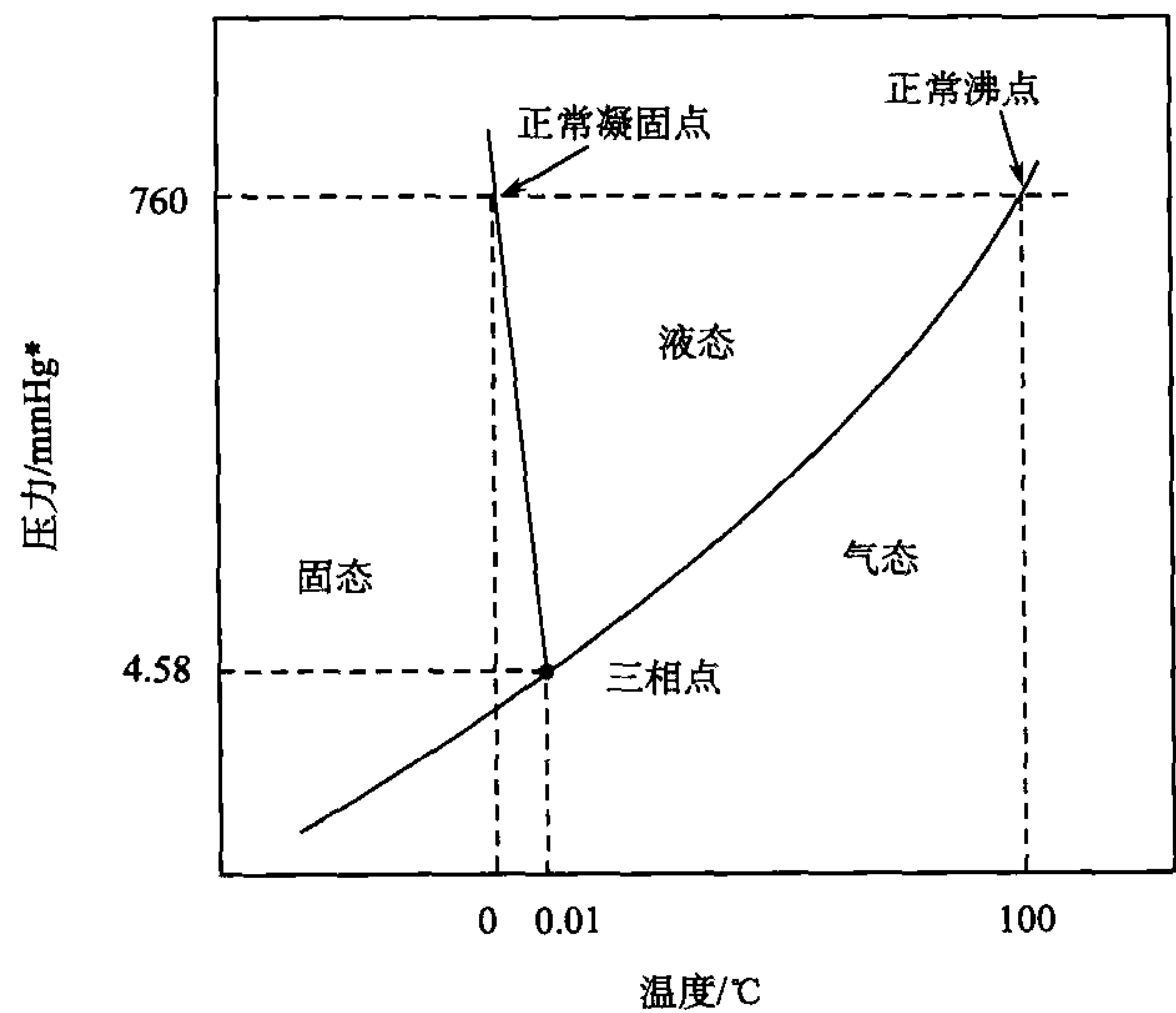


图 1.1 水的相图

* 非法定单位，1mmHg=1.33322×10²Pa

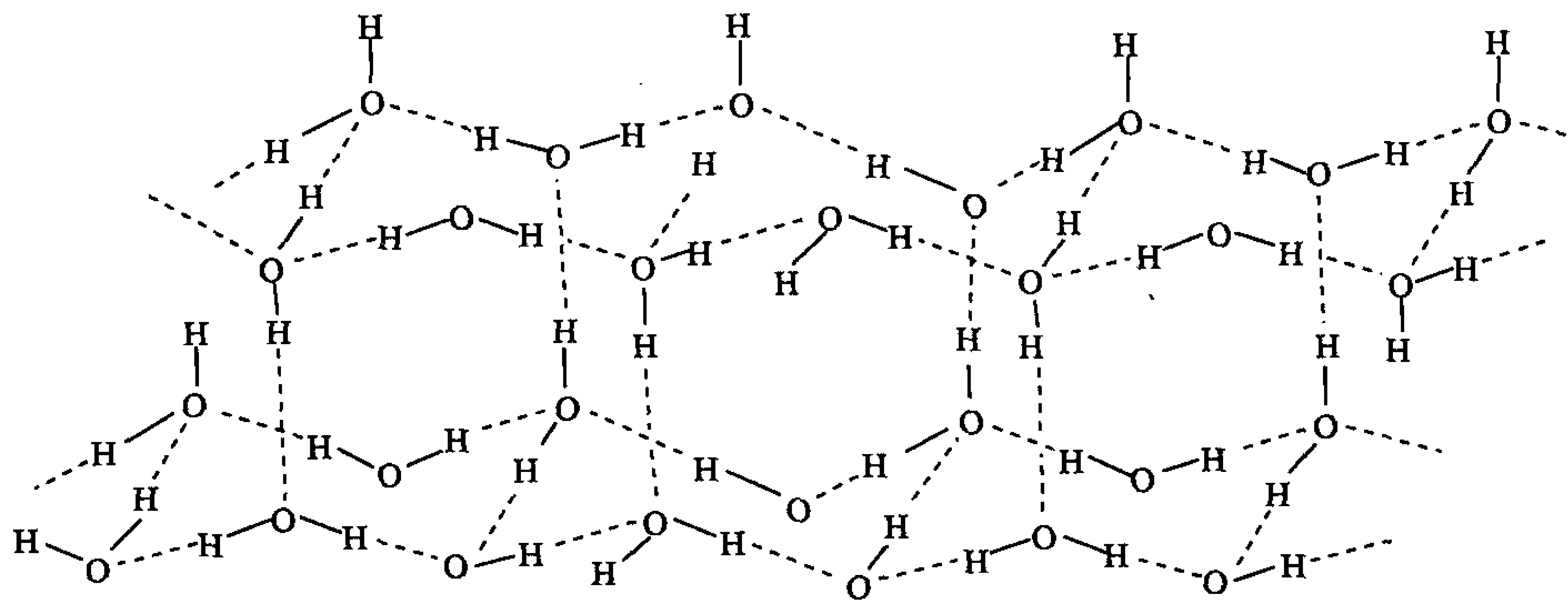


图 1.2 六方晶冰的结构

明确的气相和液相。

1.2 水的性质

水的基本物理性质如表 1.1 所示[7]。

表 1.1 水的基本物理性质

密度/ (g/mL) (3.98 ℃)	1.00
熔点/℃ (760 mm Hg)	0.00
沸点/℃ (760 mm Hg)	100.00
最大密度时的温度/℃	3.98
熔化热/ (J/g)	333.75
汽化热/ (J/g) (0 ℃)	2260.00
比热/ ($J \cdot g^{-1} \cdot K^{-1}$) (15 ℃)	4.19
表面张力/ (mN/m) (20 ℃)	72.75
动态黏度/ ($mN \cdot s/m^2$) (20 ℃)	1.00
电导率/ (S/m) (25 ℃)	5×10^{-6}
临界温度/℃	374.00
临界密度/ (g/cm^3)	0.322
临界比体积/ (cm^3/g)	3.110
介电常数 (20 ℃)	80.20

水在 3.98 ℃时密度最高，温度降低至 0 ℃，密度也随之下降。因此，冰比水轻而浮在水面，这使得更深层的水与冰冷的气氛相隔而不会冻结。这个性质在自然界有非常重要的意义。在 3.98 ℃以上，随着温度的升高，水密度降低，在约 70 ℃时，水的密度数值与冰的密度数值相同。

水的黏度也随温度改变。由于温度的升高，使水分子聚集的氢键数目减少，从而导致黏度下降。水的黏度对水中的溶质的运动有影响，从而也影响了悬浮固体的沉降速度。

在所有物质中，水的比热是最高的。水的比热可作为一个标准来测定所有其他物质比热的数值。水具有高的比热源于水的热容非常大。这就意味着，在环境温度快速变化时，只能引起水温的缓慢改变。这个效应对水中的生物非常重要。在利用水作为溶剂控制吸热或放热反应的温度时，特别是在大规模的工业过程中，这个效应同样是一个重要的优点。

如果把液体的表面看做一个弹性的膜，那么，表面张力就是破坏这个膜的力。在所有液体中，水是具有最大表面张力的一个。例如，乙醇的表面张力在 20 ℃时是 22 mN/m，而水的表面张力为 72.75 mN/m。水的表面张力随温度升高而降低。加入表面活性剂，如洗涤剂，可使水的表面张力降低。

1.3 溶剂化作用

水对于许多物质是一个很好的溶剂，这在自然界中是非常重要的。化学物质

的溶解度取决于温度。随着温度的升高，气体，如氧气、氮气和二氧化碳，在水中的溶解度通常会降低。但是，有些气体随温度的升高，在水中的溶解度反而增加。氦气就是一个这样的例子。同样，固体在水中的溶解度与温度的关系也是可变的。例如，$AgNO_3$ 的溶解度随温度的升高而增加，但对 NaCl，随着温度的升高，溶解度只有轻微的增加。另一方面，Li_2CO_3 的溶解度随温度升高而下降。温度对物质溶解度的影响可用物质的溶解热来描述，溶解热即 1 mol 物质溶于 1 L水时放出或吸收的热。

在水溶液中，金属离子以与水的络合物的形式存在。有机化合物在水中的溶解度主要取决于化合物的极性和与水形成氢键的能力。带有大量极性组分的有机化合物，如乙酸，可以无限地“溶于”水中。此时，极性部分占据主导控制的地位。相反，肥皂和洗涤剂的分子具有相对大的非极性部分，并连有一个极性的“端头”。它们的溶解度较小，其分子倾向聚集而形成胶束。

1.4 疏水效应

极性化合物和离子化的化合物易溶于水。这些化合物被认为是亲水的。与亲水物质相反，烃类化合物和其他非极性物质在水中的溶解度很低，因为从能量的角度看，一个水分子优先与另一个水分子相互作用，而不是与非极性的分子作用。结果是，水分子倾向于排斥非极性物质，迫使它们自身凝聚成液滴，因此，使水与有机物的接触区域最小化。这种非极性物质被水排斥的现象被称为疏水效应[8]。在生物体系中，疏水效应起着关键的作用。例如，疏水效应是决定蛋白质分子折叠模型和生物膜自组装的原动力。

疏水效应，即相对非极性的分子或基团在水中与另外的非极性分子的缔合作用，并不是源于非极性分子的相互吸引，而是由于水有很大的内聚能密度（cohesive energy density，c. e. d.）。液体内聚能密度即是液体汽化的能量，以卡路里对每立方厘米液体之比作为度量单位。液体内聚能密度反映了将液体分子集结在一起的范德瓦耳斯力（van der Waals force），而液体的内压力则描述了能量对体积变化的敏感程度，也反映了分子间作用力的强度。大的内聚能密度导致围绕非极性化合物的极性水分子互相缔合。但是，水的内压力也可能在疏水效应中起作用。表 1.2 列出了某些常用溶剂在 25 ℃时的内压力和内聚能密度。

从热力学的观点看，溶质可分成两类。对于疏水溶质的稀水溶液，溶液的偏吉布斯自由能（partial Gibbs free energy）是正的。这是因为，在溶液中，较小极性分子周围的水分子与其他水分子的相互作用受到更多的限制，这些被限制的水分子相对较固定和有序排列。但是，在整个溶剂相，水分子的移动性很强而无序［图 1.3(a)］。当非极性基团凝聚，水分子从包围非极性基团的序列中游离出

来时，在热力学上，溶剂和非极性溶质的结合熵是净增加的［图 1.3(b)］。

表 1.2 某些常用溶剂的内压力和内聚能密度（25 ℃）[9]

溶剂	c. e. d. /（cal* /cm³）	内压力/（cal/cm³）
水	550.2	41.0
甲酰胺	376.4	131.0
甲醇	208.8	70.9
二甲基亚砜	168.6	123.7
二甲基甲酰胺	139.2	114.0
乙腈	139.2	96.0
丙酮	94.3	79.5
苯	83.7	88.4
四氯化碳	73.6	80.6
乙醚	59.9	63.0
己烷	52.4	57.1

* 非法定单位，1 cal=4.1868 J。

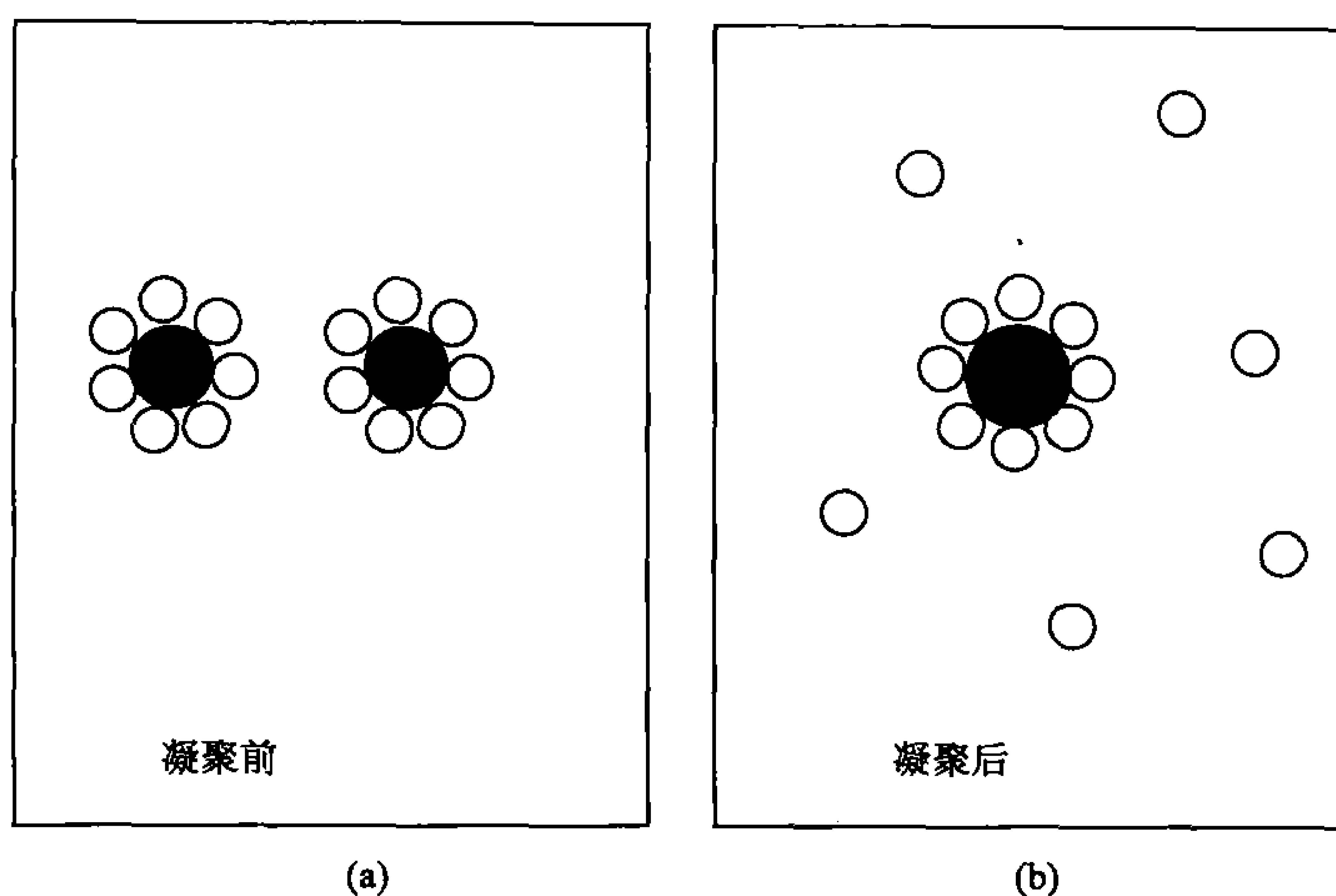


图 1.3 凝聚前后水分子与溶质分子的相互作用

● 非极性溶质；○ 水

然而，疏水作用是一个较弱的相互作用。例如，将一个—CH_2—基团从疏水的环境转移到水相的环境需要约 3 kJ/mol 的能量。

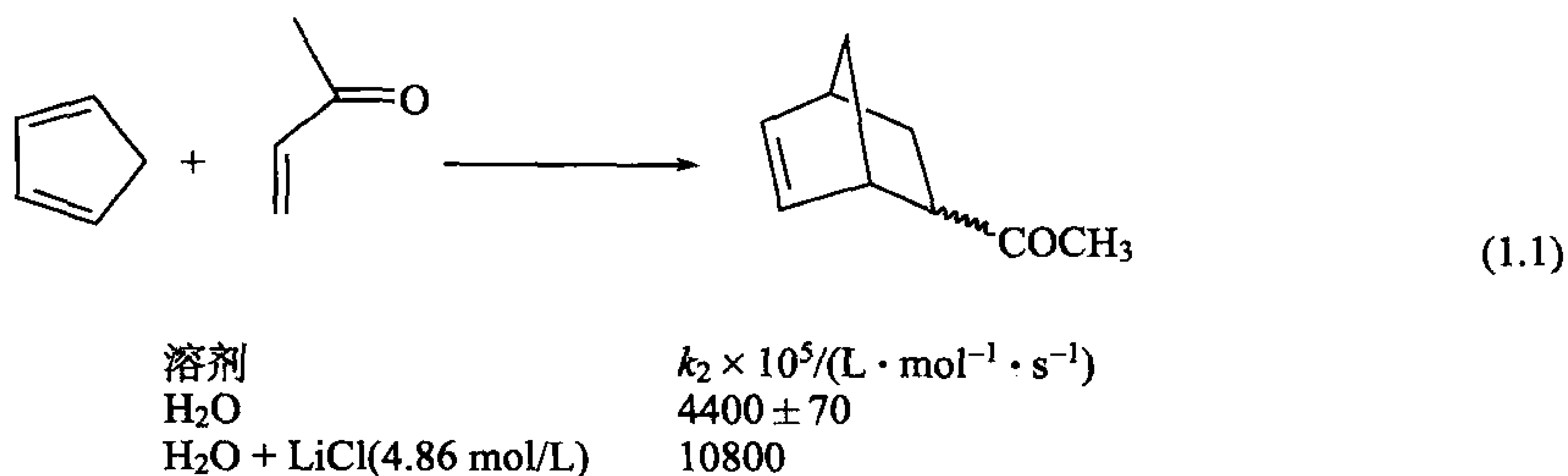
这样，围绕溶质的水分子进行重组而使熵明显增加，一个疏水的分子从它固有的状态转移到水溶液中是不利的过程。相反，亲水溶质溶于水的偏吉布斯自由能是负值。这是因为亲水的溶质能通过氢键与水分子键合。

1.5 盐 效 应

利用盐溶（salting-in）和盐析（salting-out）效应可以描述溶于水的亲水电解质对有机溶质和水之间相互作用的影响。可溶解的电解质通常通过体积减小的过程增加水溶液的内压力，这包括围绕离子物种的溶剂分子的极化和吸引（电致伸缩，electrostriction）。例如，浓度为 3 mol/L 的溴化钠水溶液的内压力约为 75 cal/cm^3，而在 25 ℃，水的内压力仅为 41 cal/cm^3。

当水溶液的内压力被溶于水的盐增加到一定程度时，非电解质被挤出（盐析）。另一方面，当可溶解的盐是减小水溶液的内压力时，就能溶解更多的非电解质（盐溶）。除了高氯酸，所有的电解质都能增加水的内压力，从而导致有机物的析出。例如，饱和的氯化钠水溶液常被用来从水中分离有机化合物。

与外加压力一样，水的内压力对反应的活化体积（$\Delta V^{\neq}$）有作用。这样，如同外加压力，水的内压力能影响非极性底物水相反应的速度。若非极性底物反的应具有负活化体积，则反应被水的内压力加速；而具有正活化体积的非极性底物的反应被水的内压力减慢。例如，环戊二烯与丁烯酮的 Diels-Alder 反应具有负的活化体积，20 ℃下，在浓度为 4.86 mol/L 的 LiCl 水溶液中，反应的速度是在纯水溶液中的大约两倍（反应式 1.1）[4]。



(1.1)

溶剂	$k_2 \times 10^5/(\mathrm{L \cdot mol^{-1} \cdot s^{-1}})$
H_2O	4400±70
H_2O + LiCl(4.86 mol/L)	10800

1.6 极端条件下的水[3,10]

高温和高压条件下水的行为与普通的水有很大区别。有关高压下水溶液的早期研究发现了在其他溶剂中没有观察到的异常现象[11]。水溶液的电导性随压力的增加而增加。已多次证实这个效应在较低的温度下更加明显。对所有其他的溶剂，溶液的导电性随着压力的增加而降低。水的反常行为归因于水的特殊的缔合性能[12]。

随着温度升高，热膨胀使液态水的密度变小。同时，水蒸气随压力的增加而变得更紧密。例如，水的密度在室温是 1.0 g/cm^3，而在 306 ℃变成了 0.7 g/cm^3。

在临界点，两相的密度相同，此时成为单一的流体，称为超临界流体。此时流体的密度仅约为 0.3 g/cm^3（图 1.4 和图 1.5）。

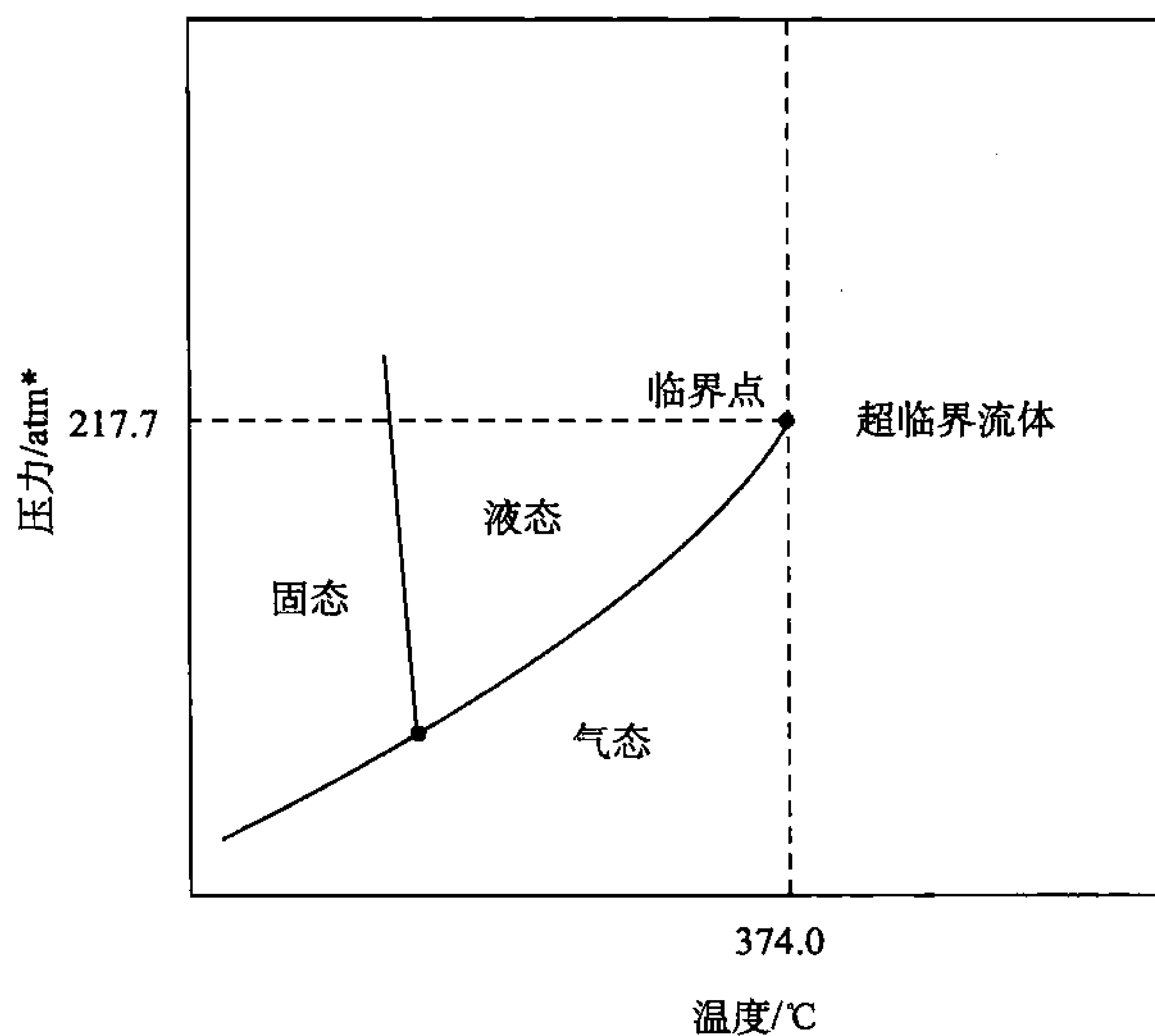


图 1.4　超临界区域内水的相图

* 非法定单位，1 atm=1.01325×10^5 Pa

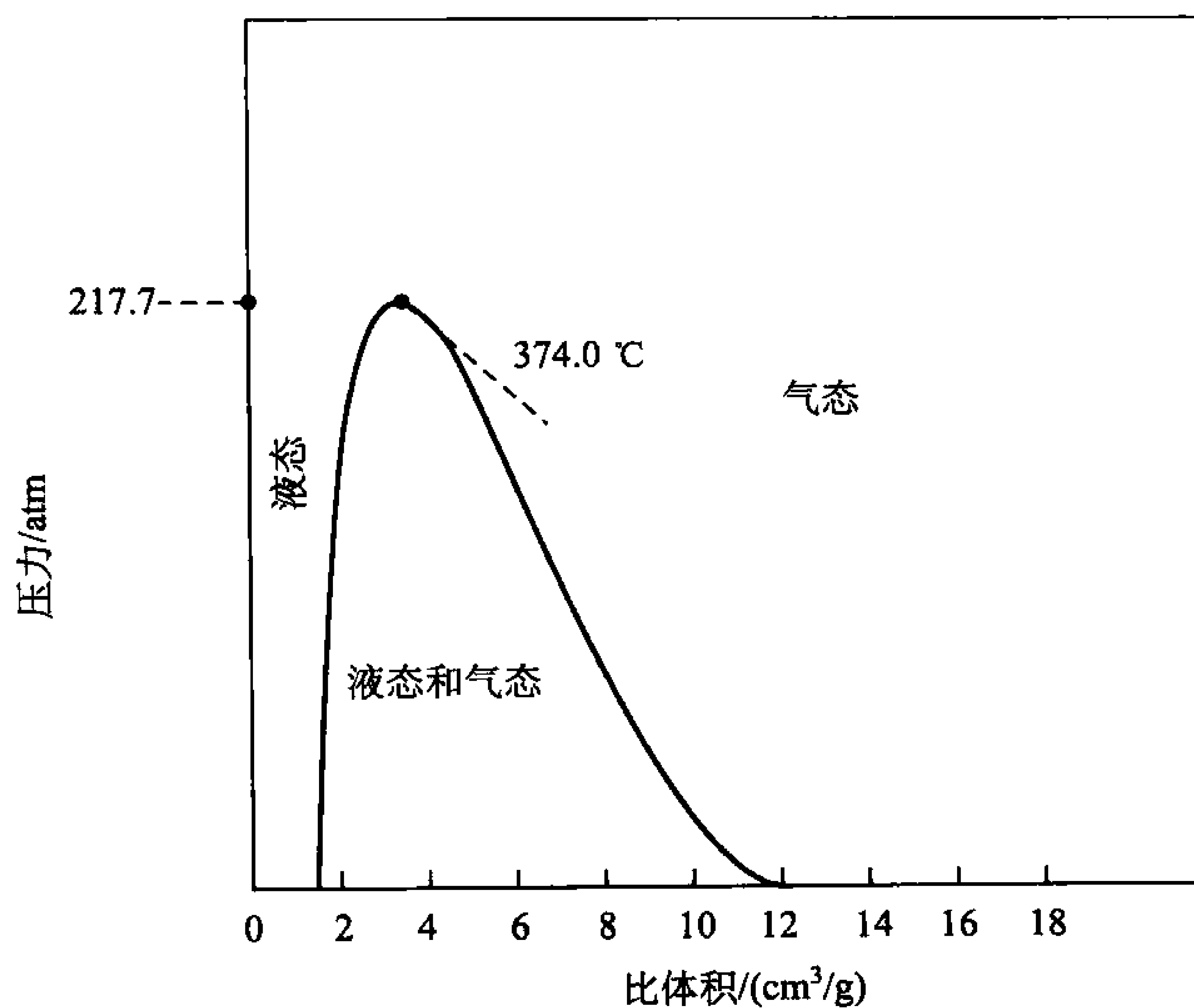


图 1.5　超临界区域附近水的压力-比体积图

在超临界点的区域内，超临界水的大部分性质都有很大的改变。其中最有特色的是在恒压下的热容，在临界点时水的热容几近无限大。甚至在比临界温度（T_c）高 25 ℃，远离临界压力（P_c）80 bar* 时，水的热容值仍比在较低或较高压力下的热容大一个数量级。

仅仅改变施加的压力，超临界水的介电常数就可以在 5～20 之间变化。

随着温度从环境温度升到临界点，水的电解电导率急速升高，几乎和压力无关。从宏观上看，这是由于在此区间内水的黏度有所降低。黏度降低的基本原因是水团簇（water cluster）的离解。

然而，在进入超临界区域后，电导率（此时已比室温时的数值大 10 倍）开始下降。下降的程度取决于压力的大小。低的压力导致电导率急剧下降，而在高压下下降就不明显。溶解的盐自身会缔合，其行为像弱的电解质。

另一方面，室温下水本身是非常弱的电解质，随着温度升高而解离程度大大增加（反应式 1.2）。例如，在 1000 ℃，K_w 增加到 10^{-6}，而密度为 1.0 g/mL。



$$2H_2O \rightleftharpoons H_3O^+ + {}^-OH \qquad (1.2)$$

在超临界区内，电解质的缔合有所增加，并且与此相关联的水解离的增加对化学反应有根本的影响。某些反应，如水解反应，在超临界水中能变得更快。例如，在超临界水中，氯化钾至少有 8 个物种（KCl，KOH，HCl，HOH，K^+，Cl^-，H^+和 OH^-）。

另一方面，温度的升高减弱了水分子间的相互作用（氢键），这使非极性溶质的挤出效应变小。在超临界态，水显示出“抗水性（antiaqueous property）”。例如，在高温下，水表现出与非极性化合物相当大的，有时甚至是完全的混溶性。

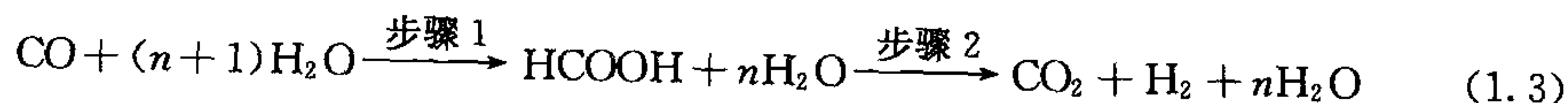
因为氧、二氧化碳、甲烷以及其他的烷烃与高密度的超临界水可完全互溶，在这个流体相内可能发生燃烧，无火焰的氧化和有火焰的燃烧都可能发生。这就使得超临界水在处理有害有机废物方面有重要应用。非极性的有机废物，如多氯联苯（PCBs），可与致密的超临界水无限比例地混溶，有氧化剂存在时，反应最后产生二氧化碳、氯代盐和其他小分子。通过降低压力或冷却，产物能选择性地从溶液中除去。超临界水中的氧化作用能在几秒内将多于 99.9%的有害有机物转化成环境可接受的物质。超临界水反应器是一个封闭体系，对周围气氛实现零排放，这不同于焚烧炉。

量子化学计算指出，超临界水可能提供一个新的反应途径，与反应分子形成的结构能降低断键或成键的活化能[10b]。计算还表明，参与到反应中的水分子越多，反应的活化能越低。例如，关于下列气体迁移（gas-shift）反应（反应式

---

* 非法定单位，1 bar=10^5 Pa=1 dN/mm^2。

1.3）的计算表明，如果没有外加的水分子（$n=0$），第一步反应的活化能是61.7 kcal/mol，而外加的水分子（$n=1$）参加了反应，则可能降低活化能到原数值的几近一半（35.6 kcal/mol）。在反应的第二步也可以观察到通过外加水分子的参与降低活化能的现象。更多水分子的参与将进一步减小活化能。



$$CO + (n+1)H_2O \xrightarrow{\text{步骤 1}} HCOOH + nH_2O \xrightarrow{\text{步骤 2}} CO_2 + H_2 + nH_2O \quad (1.3)$$

此时，通过降低活化能，水充当了反应的催化剂。在超临界条件下，水的高的可压缩性促进了溶质-溶剂团簇的形成，从而使这些具有催化性能的水分子更易参加到反应中。

参考文献

1. Ruskin, J., cited in Coles-Finch, W. and Hawks, E. *Water in Nature*. T. C. & E. C. Jack Ltd., London, 1933.
2. Endress, M., Bischoff, A., and Zinner, E., *Nature* **1996**, *379*, 701.
3. Eisenberg, D., Kauzmann, W., *The Structure and Properties of Water*. Oxford University Press, 1969.
4. Rideout, D. C., and Breslow, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7816.
5. *Water and Aqueous Solutions* Horne, R. A., ed. Wiley-Interscience, New York, 1972.
6. Dojlido, J. R., Best, G. A., *Chemistry of Water and Water Pollution*. Ellis Horwood, 1993.
7. See *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 75th ed. CRC Press, 1994: also ref. 6.
8. Tanford, C., *The Hydrophobic Effect: Formation of Micelles and Biological Membranes*, 2nd ed., John Wiley & Sons, New York, 1980; Blokzijl, W., Engberts, J. B. F. N., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1545.
9. Dack, M. R. J., *Chem. Soc. Rev.* **1975**, *4*, 211; Gordon, J. E., *J. Phy. Chem.* **1966**, *70*, 2413.
10. Brummer, S. B., Gancy, A. B., in *Water and Aqueous Solutions: Structure, Thermodynamics, and Transport Processes*, Horne, R. A., ed. Wiley-Interscience, New York, 1972; Shaw, R. W., Brill, T. B., Clifford, A. A., Eckert, C. A., Franck, E. U., *C & EN*, Dec. 23, **1991**, 26.
11. Cohen, E., *Piezochemie, Kondensierter Systeme, Akademische Verlagsgesellschaft*. Leipzig, 1919.
12. Kavanau, J. L., *Water and Solute-Water Interactions*. Holden-Day, San Francisco, 1964.

第2章 烷 烃

简单的烷烃仅由非活化的C—H键和C—C键组成，因此，除了在强烈的条件下，如高温和自由基卤化反应，一般都认为这些化合物是不活泼的。另一方面，发展在温和的条件下，高效和高选择性地使烷烃官能化的方法是一个令人非常感兴趣的研究热点。石油和天然气是当今化学工业和能源供给的基本原料，这些方法的成功发展对许多领域，包括化学品、能源、医药和环境都具有潜在的和根本的意义。过去的20多年间，在较温和的条件下实现烷烃的活化已取得了有意义的进展[1]。这样的活化作用甚至能在水相中进行[2]。

2.1 烷烃的氧化

在烷烃的水相反应中，最广泛研究的是氧化反应。事实上，在自然界，单氧化酶（在哺乳动物组织中发现的酶）和其他类型的酶已被用来催化烷烃氧化反应，反应在环境温度下，水相中进行，给出醇化合物[3]。自然界还利用空气（包括分子氧）进行氧化和厌氧氧化反应使烷烃羟基化。从甲烷氧化细菌中分离得到的酶通常称为甲烷单氧化酶（methanemonooxygenase，MMO）。研究得最详细的MMO是从甲基球菌胶囊（methylococcus capsulatus）中得到的水溶性酶[4]。在烷烃中，甲烷与这种MMO的作用活性最高。关于这类酶反应的更详细的讨论已超出了本书的范围。

另一方面，长期以来，化学家感兴趣的仍然是发展与酶反应相当，利用过渡金属和其他试剂在温和条件下进行的C—H键的羟基化反应。烷烃与羟基自由基的反应能生成各种氧化反应产物，而这种羟基自由基产生于17.5℃下，在水溶液中的H_2O_2或HNO_3的光解反应[5]。某些最成功的反应过程已采用水做介质。例如，通过采用仿生模拟甲烷单氧化酶（MMO）的组合试剂，在水介质中能使疏水的烷烃功能化。这类试剂可以是：在含有活性位点和一个疏水空腔的表面衍生化的硅胶体系中，采用叔丁基过氧化氢/O_2作为氧化剂（反应式2.1）[6]。

$$\text{cyclohexane} \xrightarrow[\substack{10\%\ \text{PPO} \\ 10\%\ \text{PEO-SiO}_2 \\ \text{TBHP, 3 h, r.t.}}]{\substack{1\%(\text{质量分数})\text{cat.} \\ O_2,\ \text{水}}} \underset{51\%}{\text{cyclohexanone}} + \underset{16\%}{\text{cyclohexanol}} + \underset{33\%}{\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O–O}^t\text{Bu}} \tag{2.1}$$

cat.= [TPAFe(μ-O)FeTPA 络合物，含 O=C(Me)–O、H–O–H 桥联]$^{3+}$

PEO = 聚环氧乙烷[poly(ethylene oxide)]
PPO = 聚环氧丙烷[poly(propylene oxide)]
TPA = 三[(2-吡啶基)甲基]胺
(*tris*[(2-pyridyl)methyl]amine)

在过渡金属催化的烷烃 C—H 键的羟基化反应中，烷烃与 Pt(Ⅱ) 络合物的反应是最成功的。烷烃在氯铂酸和 Na_2PtCl_4 的水溶液中转化成异构化的烷基氯化物、醇和酮的混合物，而 Pt(Ⅳ) 被还原成 Pt(Ⅱ)[7]。以甲烷作为烷烃底物的反应动力学已得到详细的描述[8]。

对烷烃与 Pt(Ⅱ) 络合物相互作用的第一阶段提出了两个可能的机理：①氧化加成，之后是可逆的质子消除；②亲电取代，同时发生吸收质子的反应。采用富 ^{195}Pt 络合物的同位素实验表明[9]，整个氧化过程包含电子转移产生 σ-烷基 Pt(Ⅳ)络合物，然后与亲核试剂 H_2O 反应得到醇 ROH（反应式 2. 2）。

$$\text{R—Pt(II)Cl}_3^{2-} + {}^*\text{Pt(IV)Cl}_6^{2-} \longrightarrow \text{R—Pt(IV)Cl}_5^{2-} + {}^*\text{Pt(II)Cl}_4^{2-} \xrightarrow{H_2O} \text{R—OH} \tag{2.2}$$

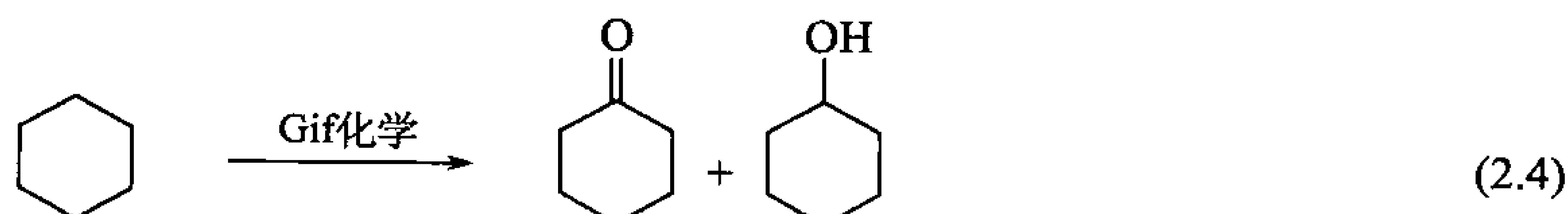
据报道，在不使用共还原剂的温和条件下，非活化 C—H 键的催化氧化反应可直接使用氧气，同时采用 $K_2PtO_4/CuCl_2$ 催化体系，在水中使 α-氨基酸选择性地官能化[10]。以水为反应介质省略了官能团保护的步骤（反应式 2. 3）。

$$\text{(CH}_3)_2\text{CHCH(NH}_2)\text{COOH} \xrightarrow[H_2O,\ 100\ ^\circ C]{\substack{O_2 \\ K_2PtO_4/CuCl_2}} \text{α-氨基-γ-丁内酯（}^*\text{甲基取代）} \tag{2.3}$$

产率 35%

除了铂催化的烷烃 C—H 键的氧化反应外，还发展了其他的氧化体系，其中有一些是在水相条件下进行的。最著名的是，由 Barton 及其合作者发展的 Gif 体系，即在温和的条件下进行的烷烃的氧化反应和氧化功能化作用。早期的 Gif 体系包含 Fe(Ⅱ/Ⅲ)络合物、还原剂（Fe，Zn 或 H_2S）以及氧气（或空气），以

吡啶/乙酸为介质，通常加入少量的水（约 6.6%）[11a]。近来，Gif 试剂则以 Fe(Ⅲ)/H_2O_2或 Fe(Ⅲ)/*t*-BuOOH 为代表，通常还加入 2-吡啶甲酸[11b]。但是，关于 Gif 化学的机理仍然在争论中。Gif 化学引起工业界极大的兴趣，特别是有关环己烷转化成环己醇/环己酮的工作（反应式 2.4），因为环己酮是制备尼龙的重要原料。水作为另加的反应介质，或是 30%过氧化氢水溶液中的一部分，其作用还没有被仔细研究。



(2.4)

在水中或水/CH_2Cl_2 混合溶剂中，烷烃与铑络合物[12]、铁盐[13]和氧化铬[14]进行的水相 Fenton 类型氧化反应产生醇和酮（对甲烷而言是甲醛）的混合物。从 $RuCl_3 \cdot 3H_2O$ 原位生成的胶体状钌物种可活化 *t*-BuOOH，从而实现在纯的两相体系中，环辛烷高效和高选择性地转化为环辛酮[15]。同时发展了采用多氧钨酸盐 $W_{10}O_{32}{}^{4-}$ (polyoxotungstate)，在水中进行的烷烃空气光氧化反应[16]。这些方法常常会产生氧化产物的混合物。高锰酸盐的水溶液在 40～100 ℃下氧化甲烷则仅得到唯一的产物——二氧化碳[17]。近来，多氧金属盐已被用来在水中有效地氧化烷烃化合物。对于水中烷烃经臭氧化生成酮的反应，锰取代的多氧金属盐是有效的催化剂（表 2.1）。活化的锰－臭氧化物被认为是反应的中间体[18]。

表 2.1 $LiI_2[Mn_2^{II}\text{-}ZnW(ZnW_9O_{34})_2]$ 催化的烷烃与臭氧在 40% *t*-BuOH/水中的氧化反应[a]

底物	产物，mol%	转化率/mol%
乙基苯	苯乙酮，85；(1-苯乙醇，15)	82
二苯甲烷	二苯酮，>98	62
四氢萘	α-和β-四酮，>98	56
Cumene	苯乙酮，>98	38
环己烷	环己酮，>98	41
环辛烷	环辛酮，>98	38
n-十二烷	2-,3-,4-和 5-十二酮，>98	28

a. 反应条件：底物（1 mmol），$LiI_2[Mn_2^{II}\text{-}ZnW(ZnW_9O_{34})_2]$（10μmol），40% *t*-BuOH/水（2.5 mL），45 min，2 ℃。

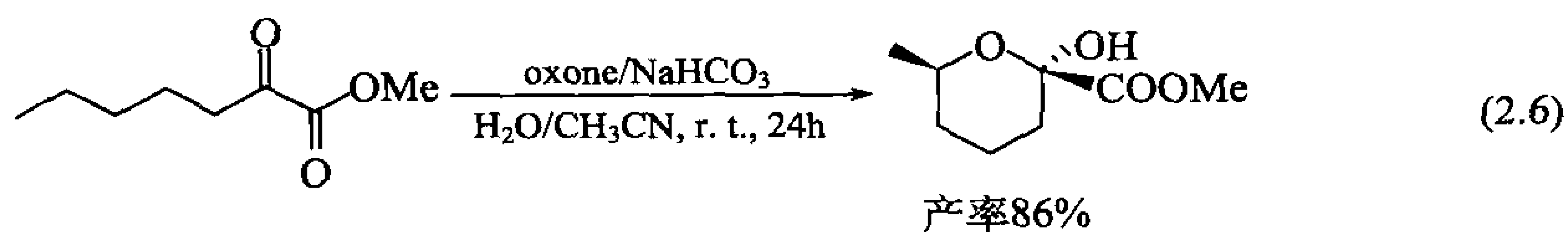
近来，Breslow[19]报道了锰－卟啉体系（模拟细胞色素 P-450）催化的甾体化合物的区域和立体选择性羟基化反应，该体系带有环糊精键合基团，并采用氧化碘苯作为氧化剂。过氧化氢和其他简单的氧化剂，如次氯酸钠在水中并不有效。若在催化剂中引入硫醇配体，无论是通过共价连接还是疏水键合，过氧化氢对远程位置的羟基化反应都能成为有效的氧化剂（反应式 2.5）。

(i) PhI=O,[Mn^{3+}], H_2O
周转数3000
(ii) 水解

(2.5)

[Mn^{3+}] =

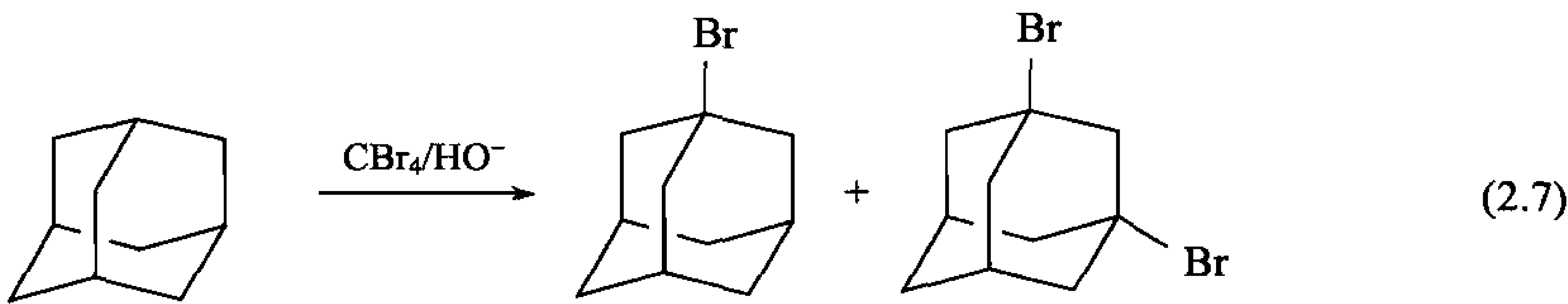
除了金属催化的非活化烷烃 C—H 键的氧化反应外，通过采用二氧杂环丙烷（dioxirane），C—H 键的氧杂官能化反应也能在水中进行[20]。烷基酮和烷基酮酯能在烷基链的 δ-位被区域选择性地氧化，氧化剂是在 H_2O/MeCN（1∶1.5，v/v）混合溶剂中，由过硫酸氢钾制剂（oxone）原位产生的二氧杂环丙烷（反应式2.6）[21]。反应被认为是通过协同的非自由基机理，包括：形成 δ-羟基酮中间体和后续的环化反应，给出半缩酮。这个半缩酮阻止了 δ-位的进一步氧化。



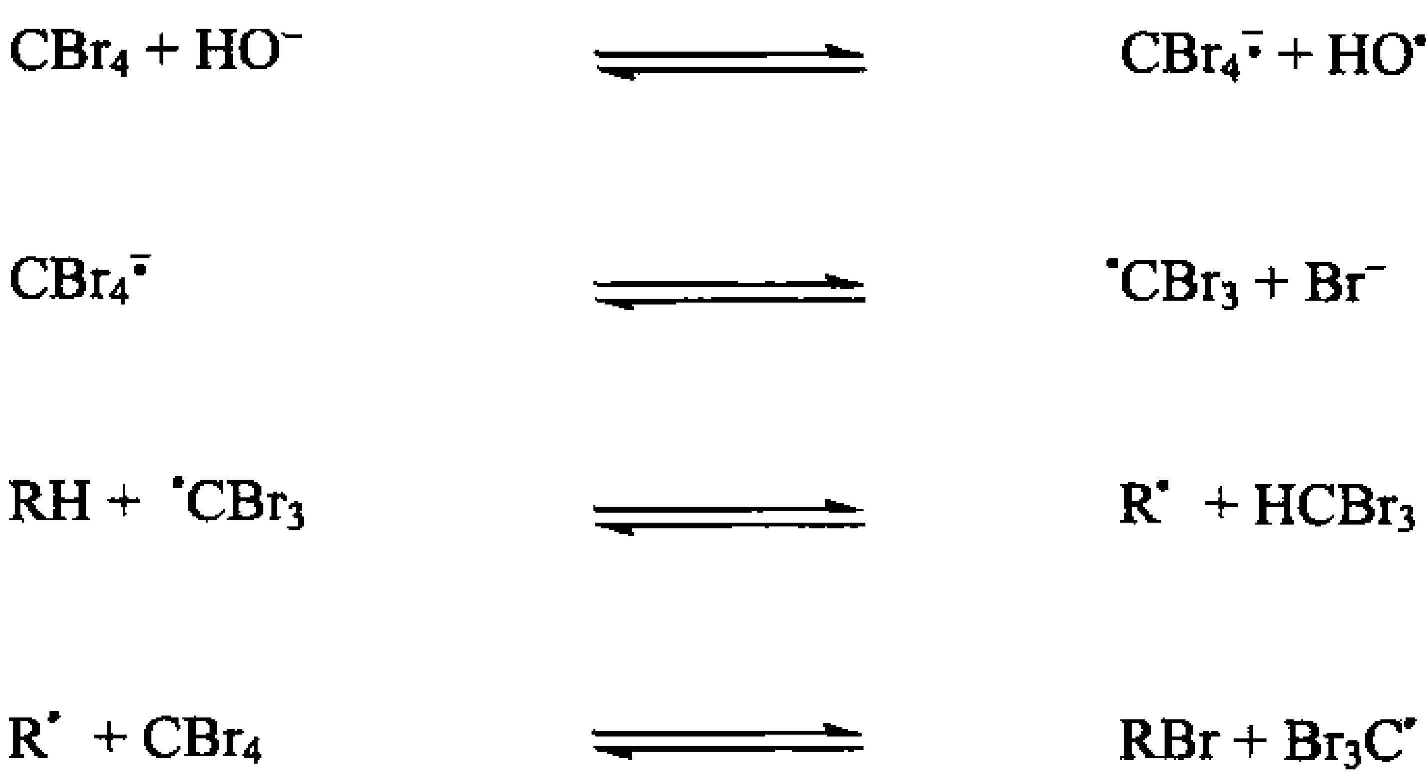
(2.6)

2.2 烷烃的卤化

烷烃的卤化是生成卤代化合物的重要反应。这类反应通常是在高温下以自由基过程进行的。但是，采用过渡金属并伴以光照，就可能在室温下进行卤化反应[22]。在相转移条件下，结合使用 CBr_4 和 NaOH，金刚烷能被溴化（反应式2.7）[23]。HO^- 被 CBr_4 单电子氧化生成 $HO^\cdot$ 自由基的过程被认为是反应的初始步骤（图示2.1）。在有卤离子存在时，烷烃的 Shilov 类型氧化反应在水介质中生成烷基卤代物。例如，在有氯化铂存在时，在水中125 ℃下，甲烷与氯的反应给出氯代甲烷，并有部分原位水解成甲醇[24]。



(2.7)



图示2.1

2.3 形成碳-碳键

在100 ℃下，从 $S_2O_8^{2-}$ 水溶液原位产生的自由基离子 $SO_4^{\cdot-}$ 与甲烷和乙烷反应生成烷基自由基。这些自由基再与另外的 $SO_4^{\cdot-}$ 反应产生 $ROSO_3^-$。在CO气氛下，能得到相应的酸，RCOOH [25]。近来已经表明，在水相条件下，采用某些催化剂（表2.2）能使甲烷与CO偶联生成乙酸[26]。在全氟丁酸和水的混合溶剂中，80～85 ℃下，$RhCl_3$ 能催化甲烷、CO和 O_2 的反应直接生成甲醇和乙酸，以Rh为基础，周转频率（turnover rate）约为2.9 h^{-1}。[27]在相似的条件下，乙烷更活泼，生成乙醇、乙酸和甲醇。

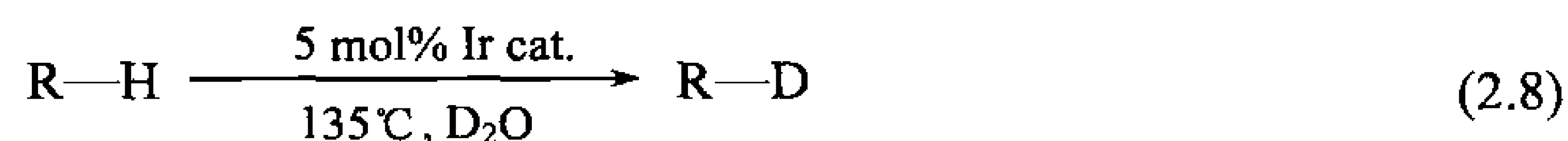
表 2.2 在水溶液中甲烷羰基化

$CH_4 \xrightarrow[\text{水溶液, pH=7.3}]{\text{CO, 空气, NaVO}_3\text{, 80 ℃}}$		产物浓度/(10^3 mol/dm^3)		
		$MeCO_2H$	MeOH	HCHO
t/h	5	0.3	0.3	0.03
	15	0.6	0.4	0.1
	25	1.0	0.6	0.5

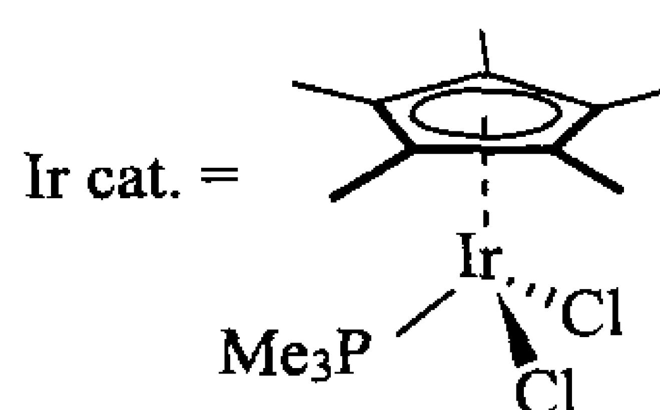
2.4 水中烷烃的 D/H 交换

烷烃加入到含 $PtCl_4^{2-}$ 的 D_2O-CD_3COOD 溶液，在封管中约 100 ℃下加热生成 D/H 交换的产物[28]。该交换过程也能在纯的 D_2O 中进行，但是，乙酸的加入能提高反应速度 30 倍。当阴离子 X^- 加入到体系中时，环己烷的 D/H 交换也能发生。铂(Ⅱ)/配体对 D/H 交换速度的影响如以下序列：$PPh_3 = py < DMSO < CN^- < NO^{2-} < NH_3 < I^- < Br^- < Cl^- < F^- = H_2O$。由于立体位阻效应，非支化烷烃最活泼，而支化烷烃的活性序列如下：$1° > 2° > 3°$。也能发生多次 D/H 交换，这意味着，烷烃分子的几个氢原子能被氘交换而不会离开金属络合物的配位空间。

空气稳定的络合物 $Cp^*(PMe_3)IrCl_2$ 能有效地催化 D_2O 中的氘交换到有机分子中活化的和非活化的 C—H 键的反应，而不需要外加酸或稳定剂。在很多情况下能观察到选择性，即一级 C—H 键的活化占优势（反应式 2.8）[29]。



(2.8)



参考文献

1. For representative reviews, see: Shilov, A. E., Shul'pin, G. B., *Reactions of Saturated Hydrocarbons in the Presence of Metal Complexes*, Kluwer Academic, New York, 2002; Shilov, A. E., Shul'pin, G. B., *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879; Ritleng, V., Sirlin, C., Pfeffer, M., *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731; Crabtree, R. H., *Chem. Rev.* **1985**, *85*, 245; Fujiwara, Y., Tabaki, K., Taniguchi, Y., *Synlett.* **1996**, 591; Sen, A., Benvenuto, M. A., Lin, M, Hutson, A. C., Basickes, N., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 998; Periana, R. A., Taube, D. J., Gamble, S., Taube, H., Satoh, T., Fujii, H., *Science* **1998**, *280*, 560; Dyker, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1698; Arndsten, B. A., Bergman, R. G., Mobley, T. A., Peterson, T. H., *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 154.
2. For examples, see: Gol'dshleger, N. F., Tyabin, M. B., Shilov, A. E., Shteinman, A. A., *Zh. Fiz. Khim.* **1969**, *43*, 2174; Periana, R. A., Taube, D. J., Gamble, S., Taube, H., Satoh, T., Fujii, H., *Science* **1998**, *280*, 560; Mylvaganam, K., Bacskay, G. B., Hush, N. S., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2041; Balzarek, C., Weakley, T. J. R., Tyler, D. R., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9427; Jere, F. T., Miller, D. J., Jackson, J. E., *Org. Lett.* **2003**, *5*, 527; Klei, S. R., Tilley, T. D., Bergman, R. G., *Organometallics* **2002**, *21*, 4905; Sen, A., Lin, M., *J. C. S. Chem. Commun.* **1992**, 508.
3. For examples, see: Vincent, J. B., Olivier-Lilley, G. L., Averill, B. A., *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1447; Wilkins, R. G., *Chem. Soc. Rev.* **1992**, *21*, 171; Que, L., Jr., Dong, Y., *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 190.
4. Shimoda, M., Okura, I., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 533.
5. Berces, T., Trotman-Dickenson, A. F., *J. Chem. Soc.* **1961**, 4281.
6. Neimann, K., Neumann, R., Rabion, A., Buchanan, R. M., Fish, R. H., *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 3575.
7. Gol'dshleger, N. F., Es'kova, V. V., Shilov, A. E., Shteinman, A. A., *Zh. Fiz. Khim.* **1972**, *46*, 1353.
8. Kushch, L. A., Lavrushko, V. V., Misharin, Y. S., Moravskii, A. P., Shilov, A. E., *Nouv. J. Chim.* **1983**, *7*, 729.
9. Luinstra, G. A., Wang, L., Stahl, S. S., Labinger, J. A., Bercaw, J. E., *Organometallics* **1994**, *13*, 755; Luinstra, G. A., Wang, L., Stahl, S. S., Labinger, J. A., Bercaw, J. E., *J. Organomet. Chem.* **1995**, *504*, 75.
10. Dangel, B. D., Johnson, J. A., Sames, D., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8149.
11. Barton, D. H. R., Gastiger, M. J., Motherwell, W. B., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 41; Kiani, S., Tapper, A., Staples, R. J., Stavropoulos, P., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7503; Barton, D. H. R. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 5805; Stavropoulos, P., Celenligil-Cetin, R., Tapper, A. E., *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 745.

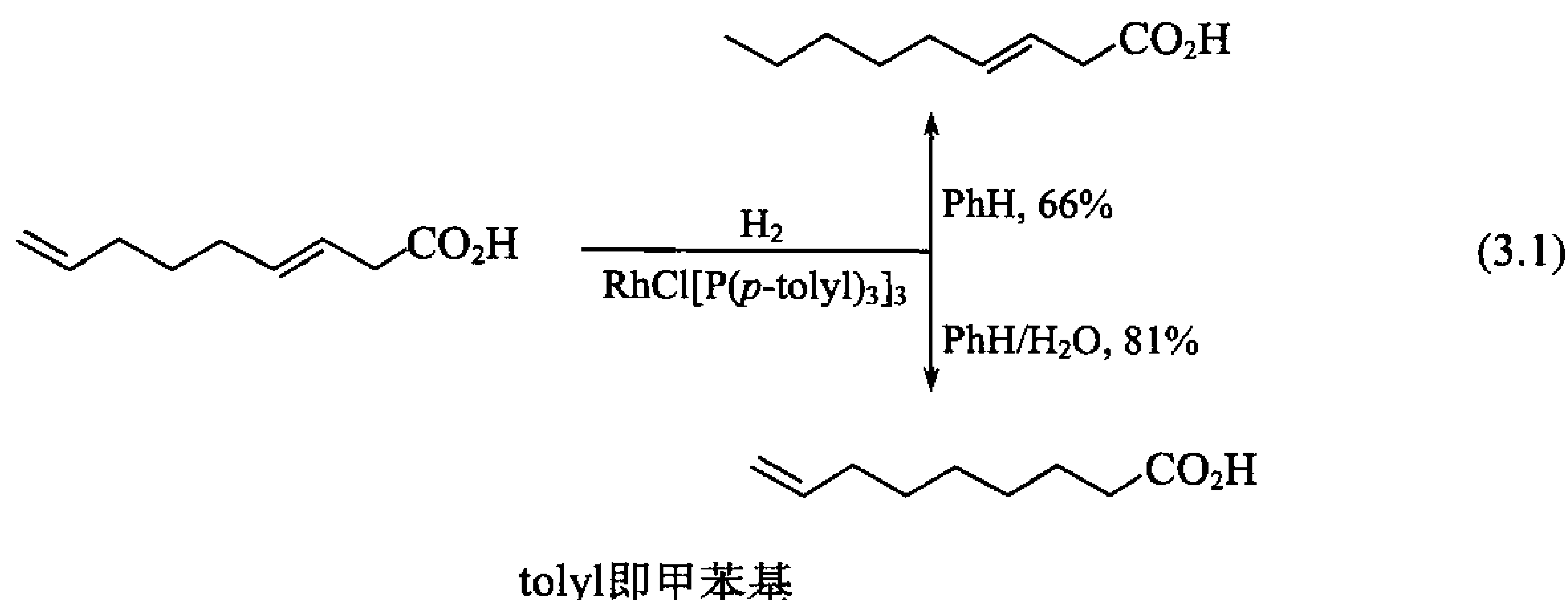
12. Goldstein, A. S., Drago, R. S., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 21.
13. Briffaud, T., Larpent, C., Patin, H., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1193.
14. Druzhinina, A. N., Nizova, G. V., Shul'pin, G. B., *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1990**, *39*, 194.
15. Launay, F., Roucoux, A., Patin, H., *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1353.
16. Muradov, N. Z., Rustamov, M. I., *Kinet. Katal.* **1989**, *30*, 248.
17. Belavin, B. V., Kresova, E. I., Moravskii, A. P., Shilov, A. E., *Kinet. Katal.* **1990**, *31*, 764.
18. Neumann, R., Khenkin, A. M., *Chem. Commun.* **1998**, 1967.
19. Fang, Z., Breslow, R., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5463.
20. For some reviews, see: Adam, W., *Peroxide Chemistry: Mechanistic and Preparative Aspect of Oxygen Transfer*. Wiley-VCH; Weinhėim, 2000; Adam, W., Saha-Moller, C. R., Ganeshpure, P. A., *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3499; Shi, Y., *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 488; Curci, R., D'Accolti, L., Fusco, C., *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 1.
21. Yang, D., Wong, M.-K., Wang, X.-C., Tang, Y.-C., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6611.
22. Shul'pin, G. B., Lederer, P., Geletiy, Y. V., *J. Gen. Chem. USSR* **1987**, *57*, 543.
23. Schreiner, P. R., Lauenstein, O., Kolomitsyn, I. V., Nadi, S., Fokin, A. A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1895.
24. Horvath, I. T., Cook, R. A., Millar, J. M., Kiss, G., *Organometallics* **1993**, *12*, 8.
25. Lin, M., Sen, A., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 892.
26. Lin, M., Sen, A., *Nature* **1994**, *368*, 613; Nizova, G. V., Shul'pin, G. B., Süss-Fink, G., Stanislas, S., *Chem. Commun.* **1998**, 1885; Asadullah, M., Taniguchi, Y., Kitamura, T., Fujiwara, Y., *Appl. Organomet. Chem.* **1998**, *12*, 277.
27. Lin, M., Hogan, T. E., Sen, A., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4574.
28. Gol'dshleger, N. F., Tyabin, M. B., Shilov, A. E., Shteinman, A. A., *Zh. Fiz. Khim.* **1969**, *43*, 2174
29. Klei, S. R., Golden, J. T., Tilley, T. D., Bergman, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2092.

第3章　烯　　烃

3.1　还原反应

3.1.1　氢化反应

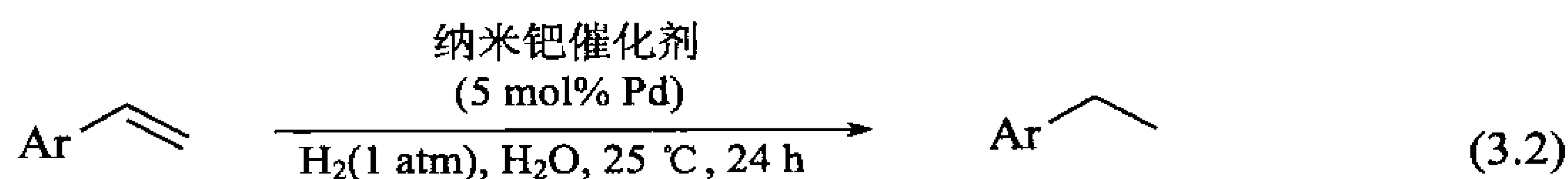
因为简单的碳-碳双键是富电子的，用一般的富电子还原试剂，如金属氢化物，通常很难将碳-碳双键还原成碳-碳单键。另一方面，采用过渡金属能改变C═C键的电子性质，通过与过渡金属配位，碳-碳双键可变成缺电子的。此时，碳-碳双键能被各种还原试剂还原。应该注意到，在生物化学中，氢化是调节细胞膜内饱和与不饱和脂肪比例的一个重要过程[1]。最为广泛研究的还原烯烃的化学方法是过渡金属催化的烯烃氢化反应。因为在这类还原反应中，不包含“自由”的、有还原性的氢负离子，催化的氢化反应就有可能在水中进行。自20世纪60年代以来[2]，关于采用各种催化剂在水溶液中进行催化氢化反应的研究已有报道。水溶性的反应底物可被直接氢化。当采用过量的 Ph_2PPhSO_3Na（TPPMS）时，在两相体系中以［$RhCl_3 \cdot 3H_2O$］为催化剂，结合使用共溶剂，环已烯能被氢化[3]。共溶剂对催化剂的活性有影响，活性按以下序列增加：二甲基乙酰胺＜二甲氧基乙烷＜乙醇＜甲醇。而 Borowski 等[4]采用［$RhCl(TPPMS)_3$］和［$RuHCl(TPPMS)_3$］为氢化反应的催化剂，可不用共溶剂。他们观察到某些在反应中发生的双键迁移。另一方面，Larpent 等[5]则利用［$RhCl_3 \cdot 3H_2O$］和配体混合原位制得的［$RhCl(TPPTS)_3$］{TPPTS = $P(PhSO_3H)$} 作为水溶性更好的络合物进行氢化反应。很多烯烃化合物的氢化反应都有100%的转化率，而且对碳-碳双键有完全的选择性。^{31}P NMR 研究发现，活性催化剂还包括氧化膦 $OP(PhSO_3Na)_3$。进一步的实验结论，即当氧化膦的量不够充分时反应不发生，也确认了这一发现[6]。但是，没有 TPPTS 氧化物的参与，α,β-不饱和醛氢化为饱和醛的反应照样能进行[7]。已经发现，铑-双膦配体（amphos）络合物 $[Rh(nbd)(amphos)_2]^{3+}$ 对空气更稳定，并容易回收[8]。当二烯酸的氢化反应从有机溶剂改为水介质时，选择性发生转变，这个现象在合成上很有用（反应式3.1）[9]。这个反常的选择性可归因于羧基和中心金属间的配位作用。



(3.1)

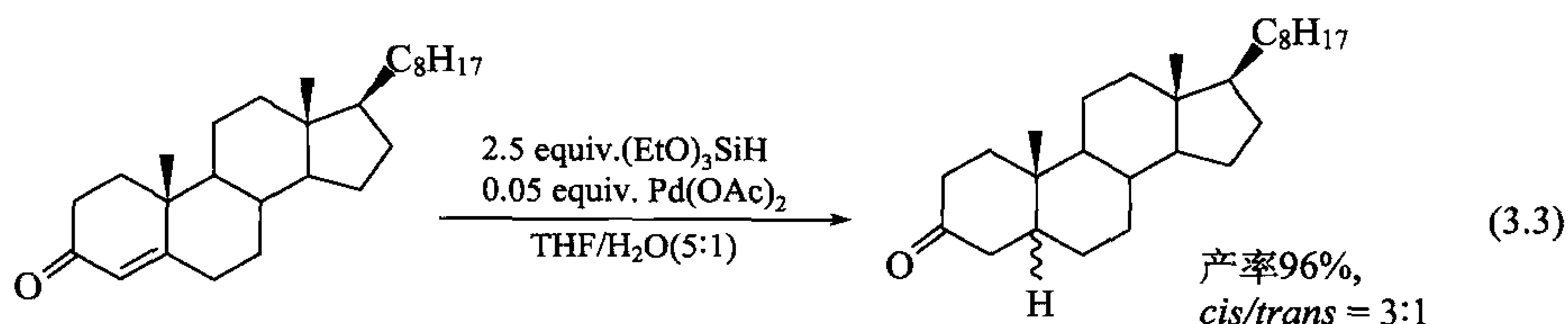
tolyl即甲苯基

最近，关于其他催化剂催化的水中烯烃氢化反应也有报道。例如，水溶性的钌络合物 $RuCl_2(TPPTS)_3$ 被用来催化不饱和烯烃（如苯）的氢化反应[10]。在两相体系中，非活化烯烃的氢化反应能被水溶性的羰基钌团簇化合物催化[11]。反应过程中三核团簇发生变化，但是，能很容易地被重复使用而不失去活性。金属有机水络合物 $[Cp^* Ir^{III}(H_2O)_3]^{2+}$，能作为催化剂的前体应用于水溶性烯烃的水中氢化反应，反应在酸性条件，氢气气氛（0.1～0.7 MPa），25 ℃下进行[12]。在水溶液中，Vaska 络合物的水溶性同系物 *trans*-$[IrCl(CO)(PPh_3)_2]$ 是短链不饱和酸中烯烃双键氢化反应的活性催化剂[13]。负载在无定形聚苯乙烯-聚乙二醇树脂上的纳米钯粒子能在水相条件下催化烯烃氢化反应[14]。采用甲酸钠为氢源，亚临界水中的 Pd/C 试剂，为催化烯烃（和乙炔）的还原或氢化反应提供了一个绿色工艺过程[15]。应用树状分子包封的钯钠米粒子可以实现烯烃的尺寸选择性氢化（反应式 3.2）[16]。这些树状分子包封的催化剂（dendrimer-encapsulated catalysts，DECs）可以在甲醇/水（4∶1）混合物中，催化烯丙基醇的氢化反应。结果表明，随着树状分子代数的增加，树状分子周边的空间拥挤程度也增加，这样就能被用作可调节筛孔大小的纳米过滤器。采用分散在二氧化碳包水（water-in-CO_2）微乳液的流体相中的 Pd(0) 纳米粒子，烯烃的催化氢化反应也能在超临界 CO_2 中高效进行，微乳液含有水和表面活性剂，双(2-乙基己基）丁二酸酯磺酸钠（AOT）以及共溶剂 1-辛醇[17]。催化剂能在下一次氢化反应中重复使用。



(3.2)

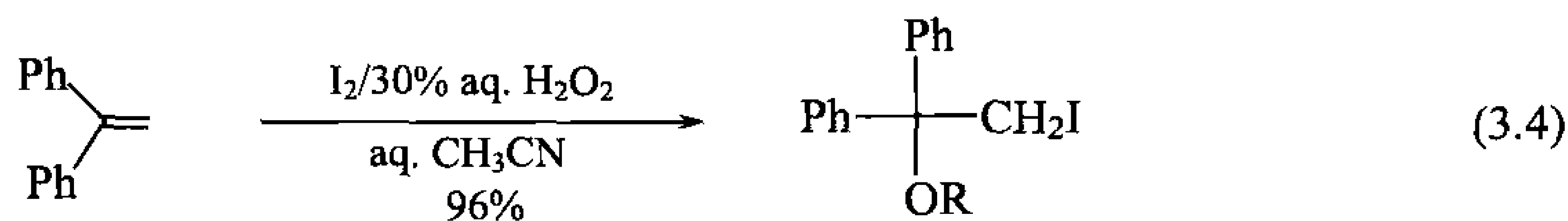
水中烯烃和炔烃的氢化反应也能采用硅烷为氢源。Tour 报道，采用乙酸钯作催化剂，在 THF 和水混合溶剂中三乙氧基硅烷能将碳-碳不饱和键还原成饱和键[18]。反应显示出优异的化学选择性和立体选择性。水对反应是否能发生起着关键的作用。在无水的情况下，95%的起始原料(烯烃)没有变化(反应式 3.3)。



3.2 亲电加成

3.2.1 与卤素的反应

卤素对烯烃的亲电加成在有机化学中是一个经典的反应，数十年间，这类与富电子或缺电子烯烃的加成反应已能在水介质中进行[19]。卤代醇的生成是常见的竞争反应[20]。水中烯烃的溴化反应有明显的胶束效应，这归因于 Br_2 和 Br_3^- 间的平衡发生了变化。在 CTAB 胶束中，平衡有利于较小活性的 Br_3^-，因此，相对于在非离子型的 Brij-35 和阴离子型的十二烷基硫酸钠中，总的反应进程较慢。加入 Bu_4NBr 到阴离子或非离子胶束中将扰乱它们的表面从而减慢反应，这将有助于阴离子（如 Br^- 或 Br_3^-）的键合。氯对烯烃的加成反应能在水中进行[21]。其他的卤素和卤素等价物也能进行类似的反应。例如，在氯化氢水溶液中，BrCl(Ⅰ) 对 $MeCH=CH_2$(Ⅱ) 的加成反应给出 $BrCH_2CHClMe$(Ⅲ) 和 $ClCH_2CHBrMe$(Ⅳ)，两者的比例为 54∶36 [22]。氯化溴对不饱和羧酸的水相直接加成反应生成相应的 2-溴-3-氯代羧酸[23]。元素碘与烯烃的反应被 30%过氧化氢水溶液活化，加入甲醇或水作为外加的亲核试剂源，导致形成邻碘烷氧基或邻碘羟基取代的烷烃（反应式 3.4）[24]。



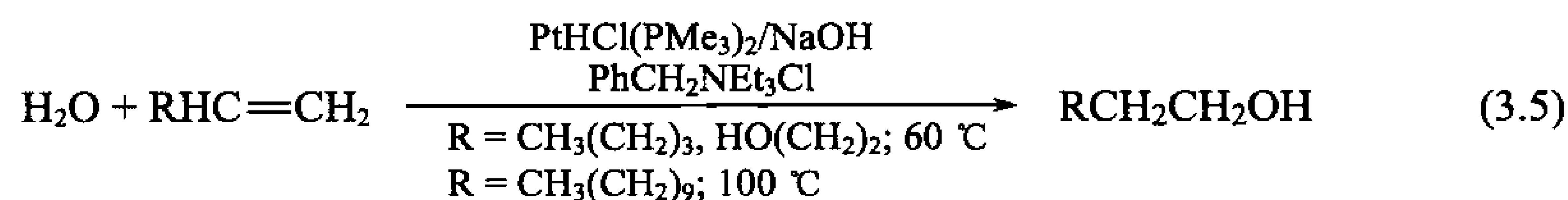
3.2.2 与卤化氢的反应

卤化氢对烯烃的加成是另一类经典的烯烃亲电加成反应。虽然这类反应一般都在无水条件下进行，但是，偶尔也会采用水相反应条件[25]，此时，能观察到在区域选择性上有一些差别（Markovnikov 加成和 anti-Markovnikov 加成）。在有机溶剂中，与干的 HBr 进行加成反应全部生成 1-溴衍生物；而在 HBr 的水溶液中，则给出 2-溴衍生物。可以相信，从两个方法得到不同的产物主要是由于溶剂的差别，而不是因为在烯烃中有任何过氧化物的存在[26]。

3.2.3 与水的加成反应

在强酸性条件下烯烃双键的水合反应也是一个经典的反应，反应经过碳正离子中间体，因而常常会生成各种竞争反应的产物[27]。水加成反应的区域化学遵循 Markovnikov 规则[28]。

近来，人们对发展各种固体酸催化[29]和过渡金属催化烯烃水合反应产生了兴趣。这两类反应都将为合成方法建立更温和的条件，对控制区域和立体化学也是有潜力的。末端烯烃直接水合生成一级醇的反应将是制备工业用醇的廉价的途径。*trans*-$PtHCl(PMe_3)_2$ 与 NaOH 在水/1-己烯（1∶1）混合介质中的反应产生一个物种，该物种在 60 ℃下，若有相转移催化剂（$PhCH_2NEt_3Cl$）存在，能催化选择性的水合反应给出 *n*-己醇，反应速度为（6.9±0.2）周转数（turnover）/h（反应式 3.5）[30]。以 *trans*-$PtDCl(PMe_3)_2$ 进行同位素标记实验表明，水合反应包括 C—H 键的还原消除。假设的机理包括氢氧根对配位烯烃的进攻。



$$H_2O + RHC{=}CH_2 \xrightarrow[\substack{R = CH_3(CH_2)_3,\ HO(CH_2)_2;\ 60\ ℃ \\ R = CH_3(CH_2)_9;\ 100\ ℃}]{\substack{PtHCl(PMe_3)_2/NaOH \\ PhCH_2NEt_3Cl}} RCH_2CH_2OH \qquad (3.5)$$

在高温水中以硫酸为催化剂，采用流动的反应体系研究了丙烯的水合反应[31]。主要产物是异丙醇。一种生物聚合物与金属的络合物，羊毛负载的钯-铁络合物（wool-Pd-Fe），对某些烯烃水合生成相应醇的反应是高活性的催化剂。wool-Pd-Fe 络合催化剂中 Pd/Fe 的摩尔分数对反应产率有很大的影响，催化剂能被重复使用数次，而催化活性没有明显的改变[32]。

3.2.4 羟汞化/羟金属化反应

羟汞化/脱汞反应为传统的酸催化烯烃水合反应提供了一个温和的替代方法。非对称烯烃进行的此类反应也具有 Markovnikov 区域选择性[33]。令人感兴趣的是，近来报道，对映选择性/反相相转移催化（inverse phase-transfer catalysis，IPTC），即以环糊精为催化剂的羟汞化/脱汞反应[34]，可用于双键的 Markovnikov 水合反应。与更普通的相转移催化反应相比，反相相转移催化反应的报道相对较少。在反相相转移催化反应中，亲脂的试剂被催化剂转移到水相。在上述例子中，*α*-或 *β*-环糊精（CD）被用作催化剂，反应底物（烯丙基醚或胺）被环糊精从有机相己烷中转移到水相（图 3.1，步骤 a 和步骤 b）。然后，假设仍在环糊精的空穴中，水溶性的汞试剂 $Hg(OCOCF_3)_2$ 与底物反应，给出羟汞化反应产物（步骤 c）。不必分离中间体，而以硼氢化碱金属脱汞给出水合反应产物（步骤 d）。以烯丙基胺和保护的烯丙基醇为原料，得到中等的 *ee* 值（最高达 32%）和

产率（14%～60%）。

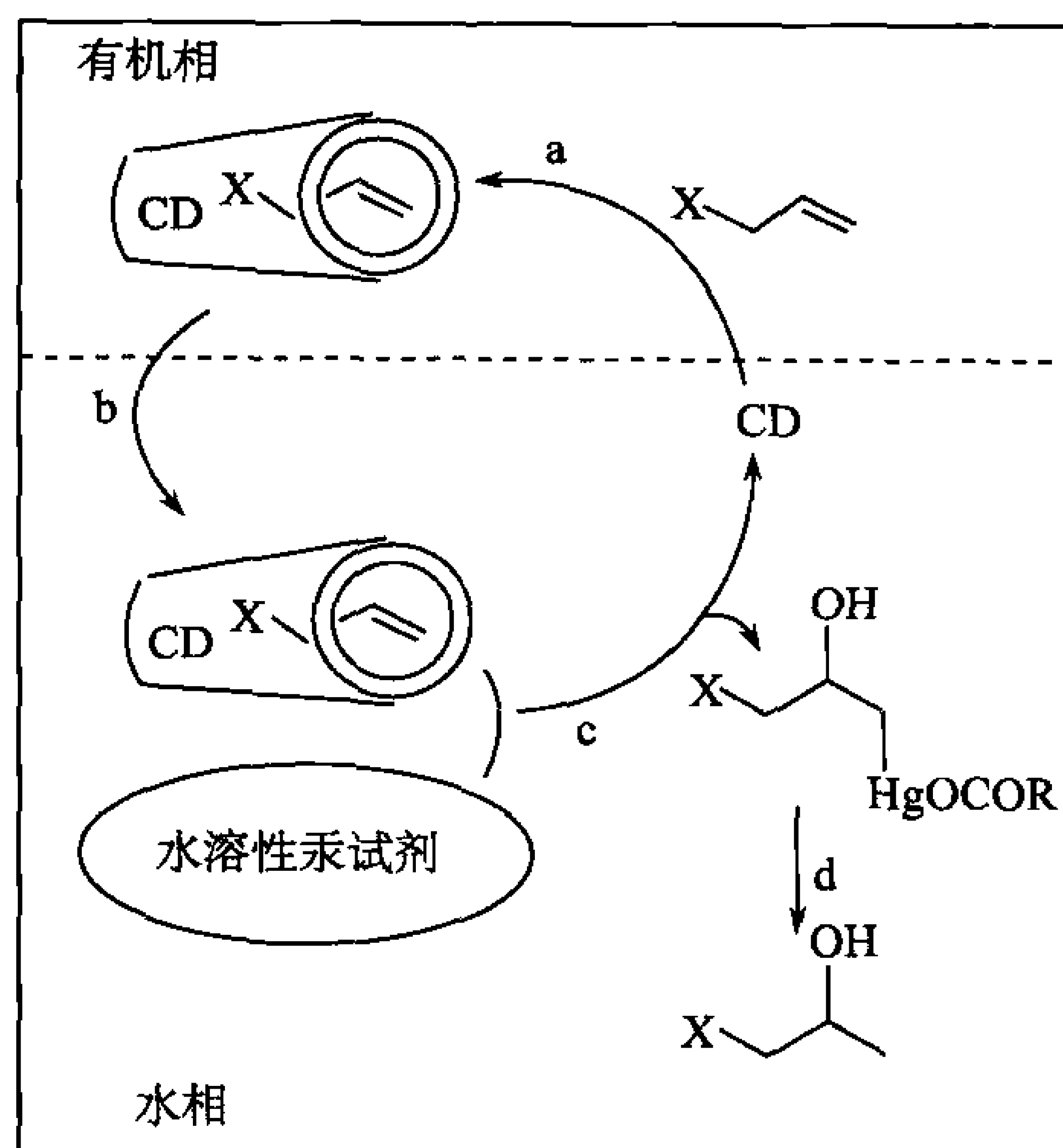
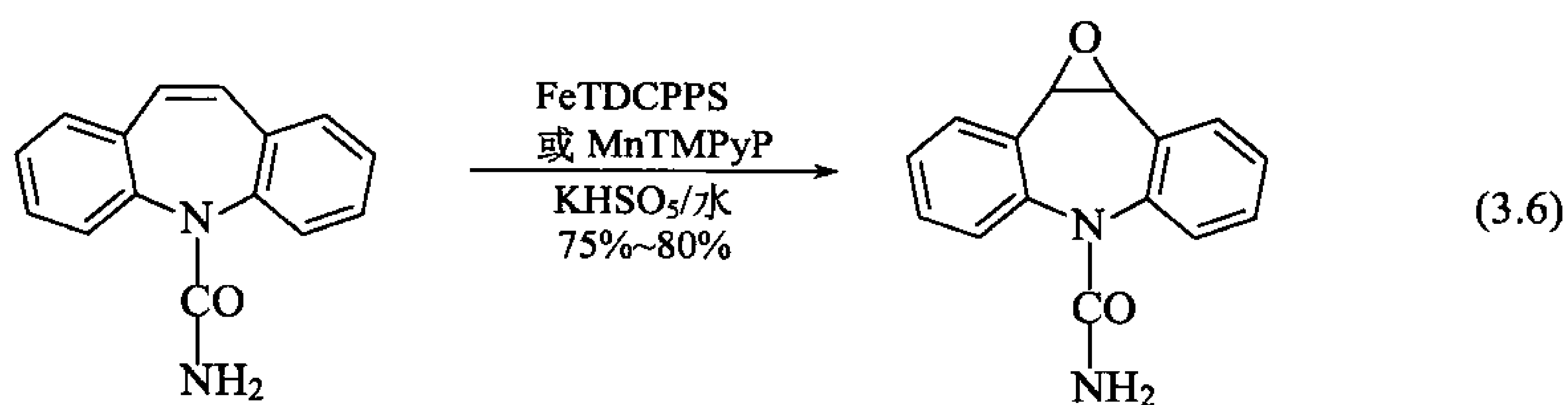


图 3.1 环糊精参与的 IPTC 过程的简要机理

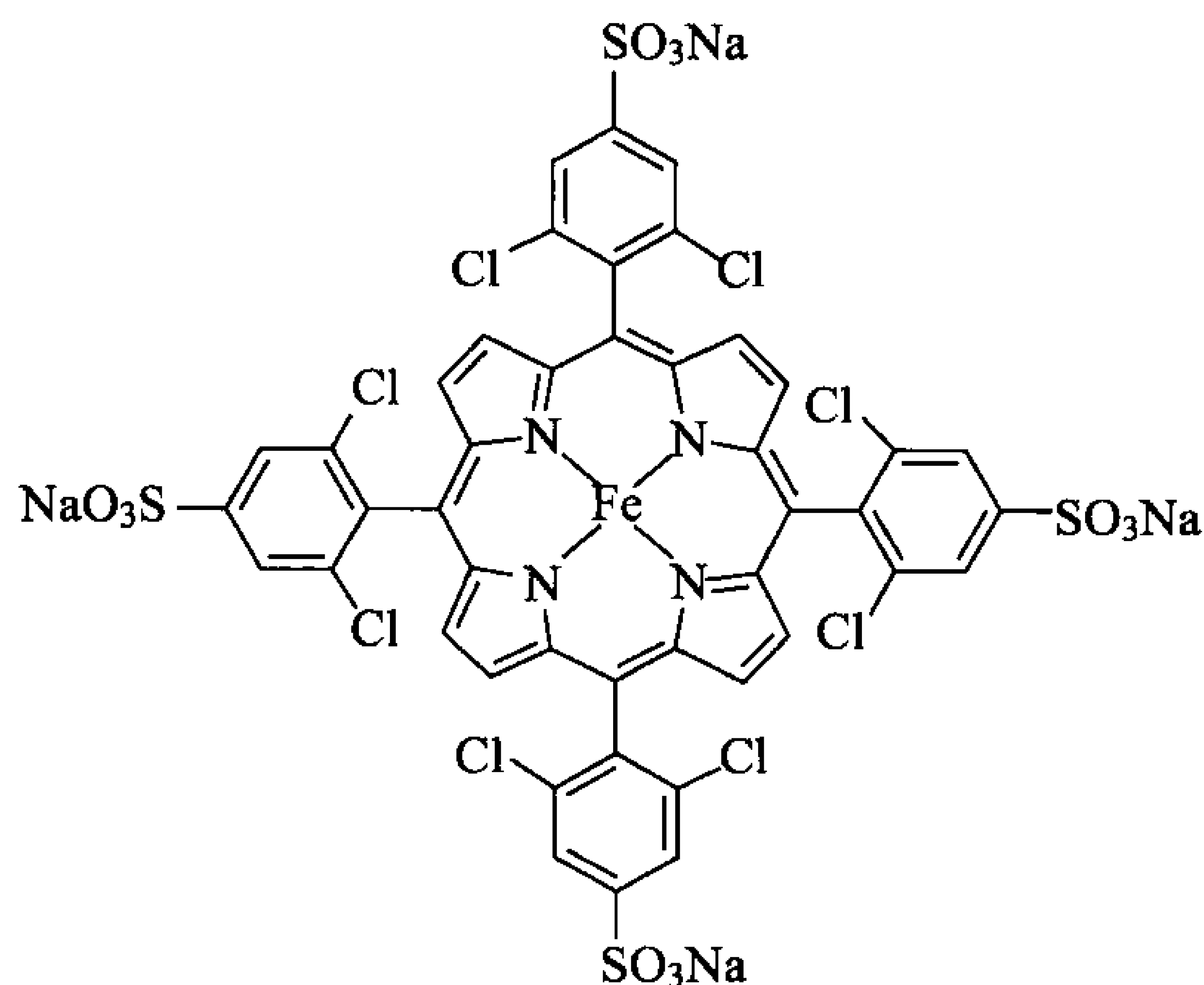
烯烃与 $PhTeBr_3$ 或 Ph_2Te-Br_2在水/THF 中进行羟碲化反应，生成（β-羟基烷基）芳基碲二卤化物。当底物为 *cis*-2-丁烯，*cis*-和 *trans*-4-辛烯时，反应是反式专一的，而在末端烯烃的情况下，反应是区域专一的。在氢氧化钠水溶液中与还原试剂的反应产生 Markovnikov 水合产物[35]。

3.2.5 环氧化反应

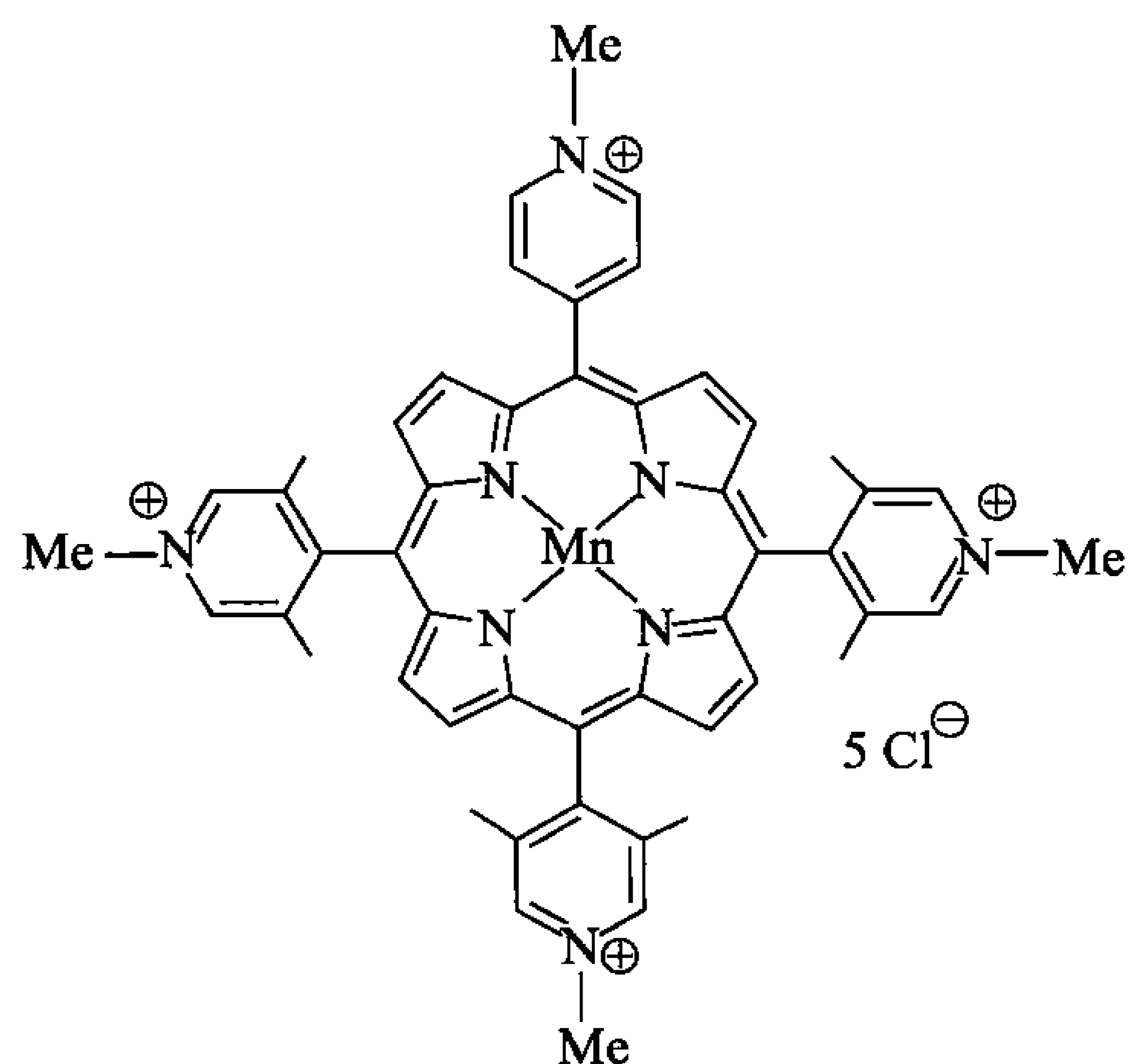
在天然的水和空气环境中，细胞色素 P-450 能催化有机化合物的生物氧化反应。P-450 催化的最重要的氧化反应之一是烯烃的环氧化反应。近来，为模拟 P-450 的催化性能，已合成并广泛研究了以水溶性的金属卟啉作为水相环氧化和其他氧化反应的催化剂。通过采用这些水溶性的金属卟啉，结合各种氧化试剂，例如：PhIO，NaClO，O_2，H_2O_2，ROOH，$KHSO_5$ 等，可以实现烯烃的环氧化反应。这个研究领域已被详细综述[36]。例如，酰胺咪嗪（carbamazepine，卡马西平）与 $KHSO_5$ 在水中反应，被水溶性的铁和锰卟啉化合物（**3.1** 和 **3.2**）催化，给出相应的环氧化合物（反应式 3.6）[37]。带有全氟烷基取代基的 Mn^{III}-salen 络合物在含有尿素/过氧化氢加成物（UHP，氧化剂）和肉桂醇（底物）的水面下相（aqueous subphase）上被组装成单分子膜。现已研究了这个单分子膜对溶于水中的烯烃的环氧化反应的催化活性[38]。反应速度与氧化剂的浓度显示一级关系，而与烯烃的浓度的关系则是零级，这与已报道的溶液中 Mn^{III}-salen 催化的环氧化反应的级数相符。



(3.6)



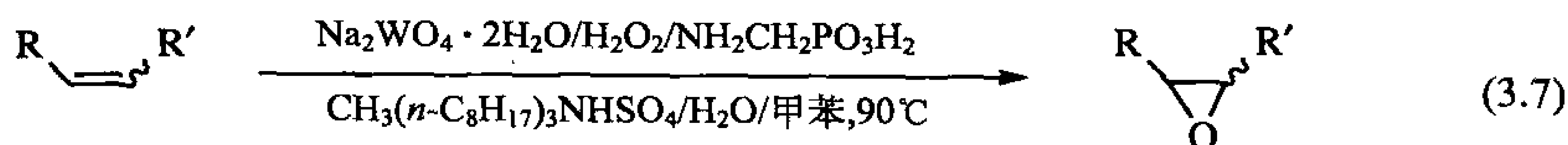
3.1 FeTDCPPS



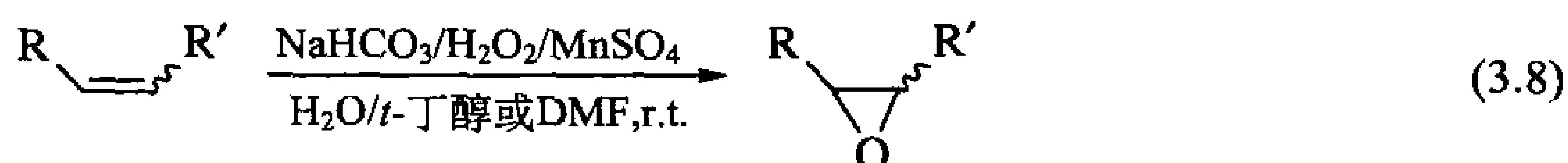
3.2 MnTMPyP

Venturello 描述了金属催化的高效烯烃环氧化反应，反应在相转移条件下进行，以过氧化氢水溶液为氧化剂，采用钨催化剂。但是，一般需要氯代的溶剂以得到高的反应速率和环氧化物产率[39]。Noyori 及其合作者开发了在甲苯中使用钨酸钠二水合物，结合采用 30％过氧化氢水溶液作为烯烃环氧化的反应体系[40]。

反应以硫酸氢铵盐为相转移催化剂，需在 90 ℃下进行（反应式 3.7）。



近来，Richardson 及其合作者发展了另一个更温和的氧化方法[41]。他们发现，在水介质中，过氧化氢和碳酸氢钠结合使用能有效进行烯烃的环氧化反应。假设反应经过中间体过氧一碳酸盐（peroxymonocarbonate，HCO_4^-）。但是，环氧化反应的速度相对较慢，反应的产率中等。Burgess 对此做了改进，加入简单的锰盐，如硫酸锰，能大大加速反应[42]。对于取代烯烃，在室温下反应很快，环氧化物的产率也高（反应式 3.8）。因为反应试剂和催化剂都很便宜，就烯烃的环氧化反应而言，该反应被认为是价廉、可规模化和环境友好的方法。但是，该反应体系不能被应用于末端烯烃的环氧化，而且，对不溶于水的烯，需要加入有机溶剂，如叔丁醇或 DMF。



采用水溶性的催化剂和氧化剂，水/溶剂/CO_2 三元体系被应用于有机底物的均相氧化反应[43]。采用 CO_2 分散的 $CH_3CN/H_2O_2/H_2O$ 混合体系，各种烯烃被均相氧化，环氧化反应选择性很高（>85%）。加入吡啶到均相体系能使反应活性有数量级的增加。反应的历程被认为是形成了过氧一碳酸，并能催化反应。香叶醇的水中环氧化反应以良好的产率选择性地生成相应的 2,3-环氧化物，反应在由新型两亲性过氧化氢化合物（α-烷氧基烷基过氧化氢）和催化量的 $MoO_2(acac)_2$（acac=乙酰乙酮）构成的胶束体系中 30 ℃下进行[44]。采用葡萄糖氧化酶进行的酶促葡萄糖氧化反应能原位产生过氧化氢，然后与碳酸氢钠/硫酸锰催化体系结合，并在水介质中对烯烃进行环氧化（图 3.2）。采用该法，以 90%的产率将 $PhCH=CH_2$ 转化成环氧化物，而从母体烯烃出发，生成环辛烯氧化物的产率可达 99%[45]以上。

甲基三氧化钌负载在被聚醚连接剂官能化的硅胶上，能催化烯烃与 30% H_2O_2 水溶液的环氧化反应，而在没有有机溶剂的均相介质中还能观察到开环产物的生成，相比之下，以上水相体系中的环氧化反应有很高的选择性[46]。

烯烃也可被多种有机过氧酸或相关试剂，如过氧化羰基亚胺酸 [RC(NH)OOH]，直接环氧化。通过腈与过氧化氢的原位反应，可以很容易制备过氧化羰基亚胺酸。另如，烯烃与 *m*-氯代过氧化苯甲酸在水中室温下反应，高产率地生成环氧化物[47]。通过单过氧化邻苯二甲酸（monoperoxyphthalic acid，MPPA）与十六烷基三甲基氢氧化铵（CTAOH）作为碱一起控制水介质的 pH，即使分

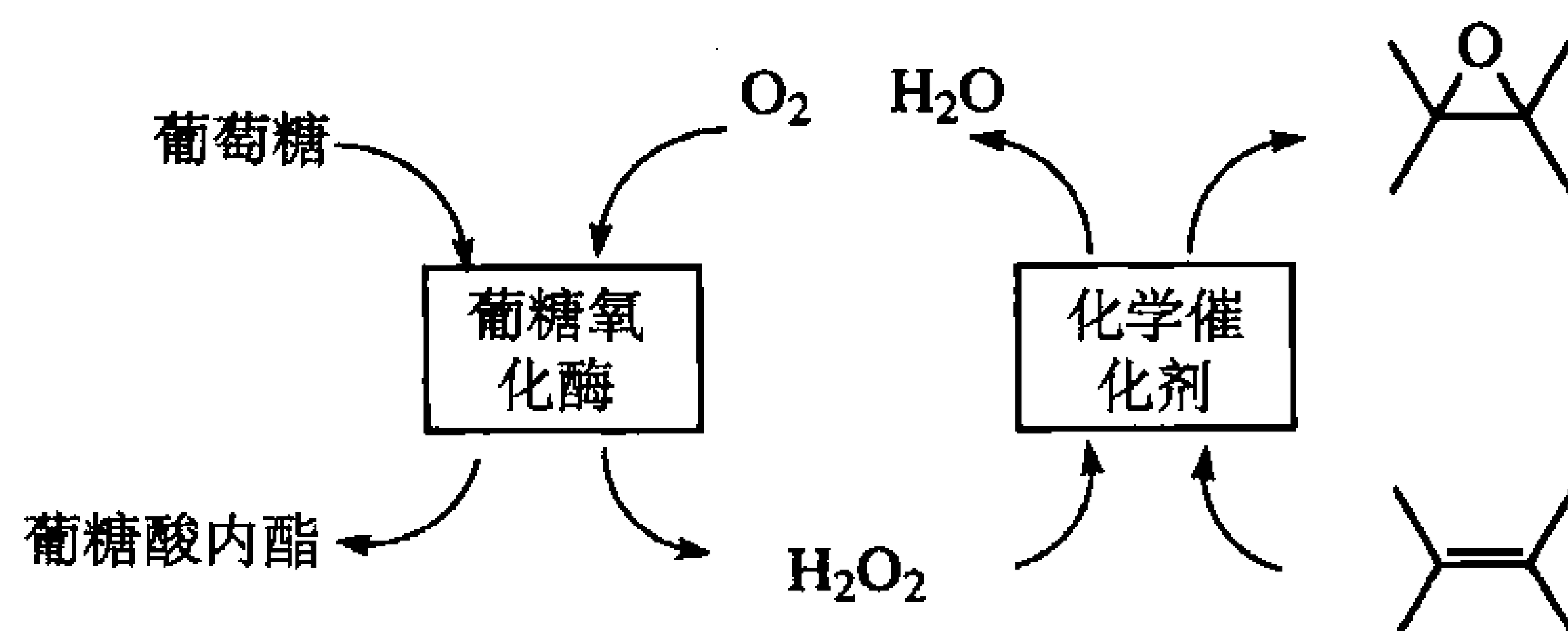
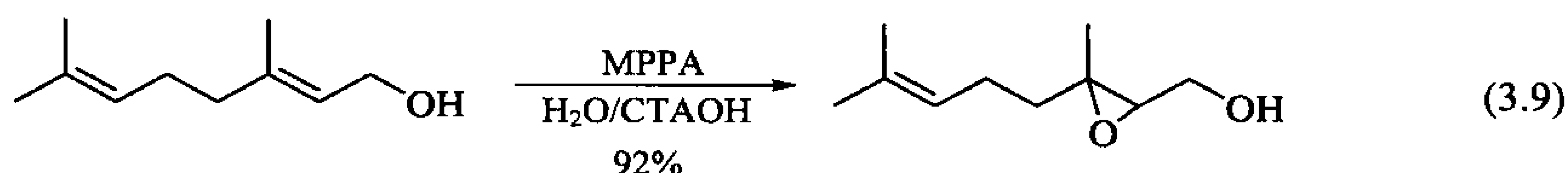
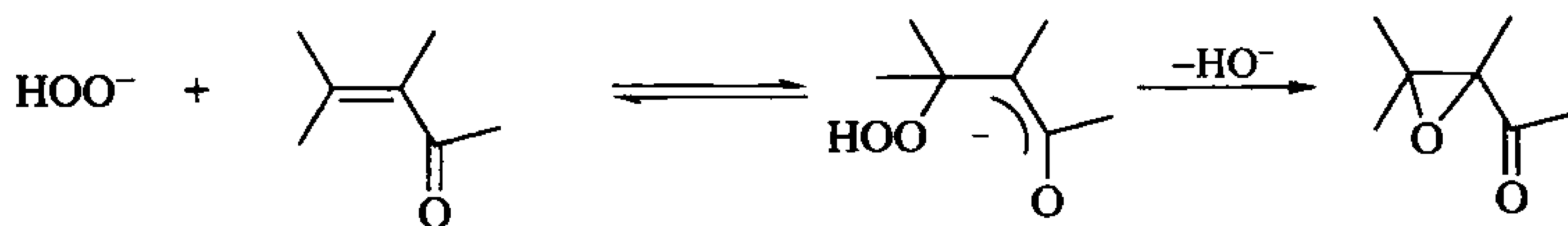


图 3.2　酶促葡萄糖氧化反应

子中有其他的C═C键存在，也能进行烯丙醇的高区域选择性环氧化反应（反应式3.9）[48]。

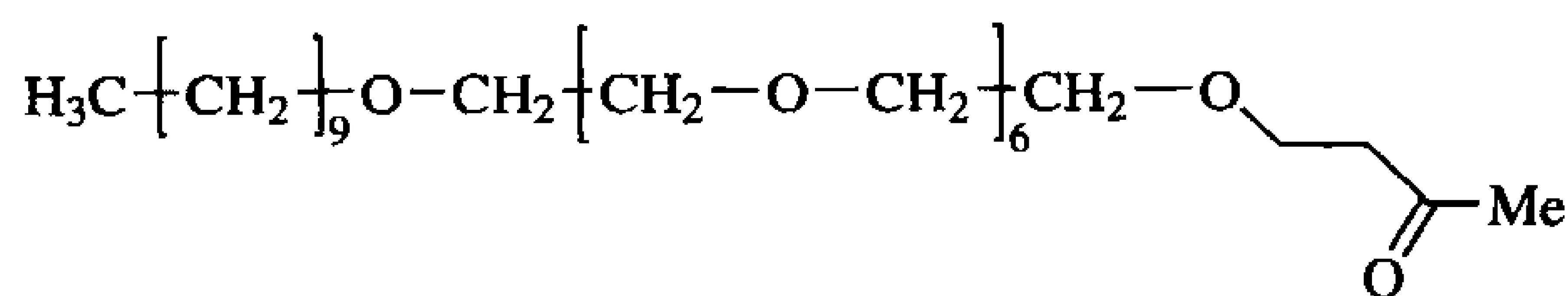


若化合物中的双键与拉电子基团共轭，其与过氧酸或烷基过氧化物的环氧化反应非常慢，或者根本不进行。另一方面，采用过氧化氢在碱性两相条件下进行环氧化反应，已知为 Weitz-Scheffer 环氧化反应（图示 3.1）[49]，对于转化成环氧化物是一个有效的方法。这个方法已被应用于许多α,β-不饱和醛、酮、腈、酯和砜等。反应对不饱和酮以及$^{-}O_2H$两者都是一级反应，反应机理是通过过氧化氢负离子对共轭体系的 Michael 类型加成，接着，中间体烯醇脱掉^{-}OH而环合。采用过氧化氢，以钨酸钠为催化剂，缺电子的烯烃也能进行环氧化反应[50]。有关在水-有机溶剂的电解反应体系中使用溴化钠将烯烃转化为环氧化物、溴代醇和二溴化物的研究也已有报道[51]。



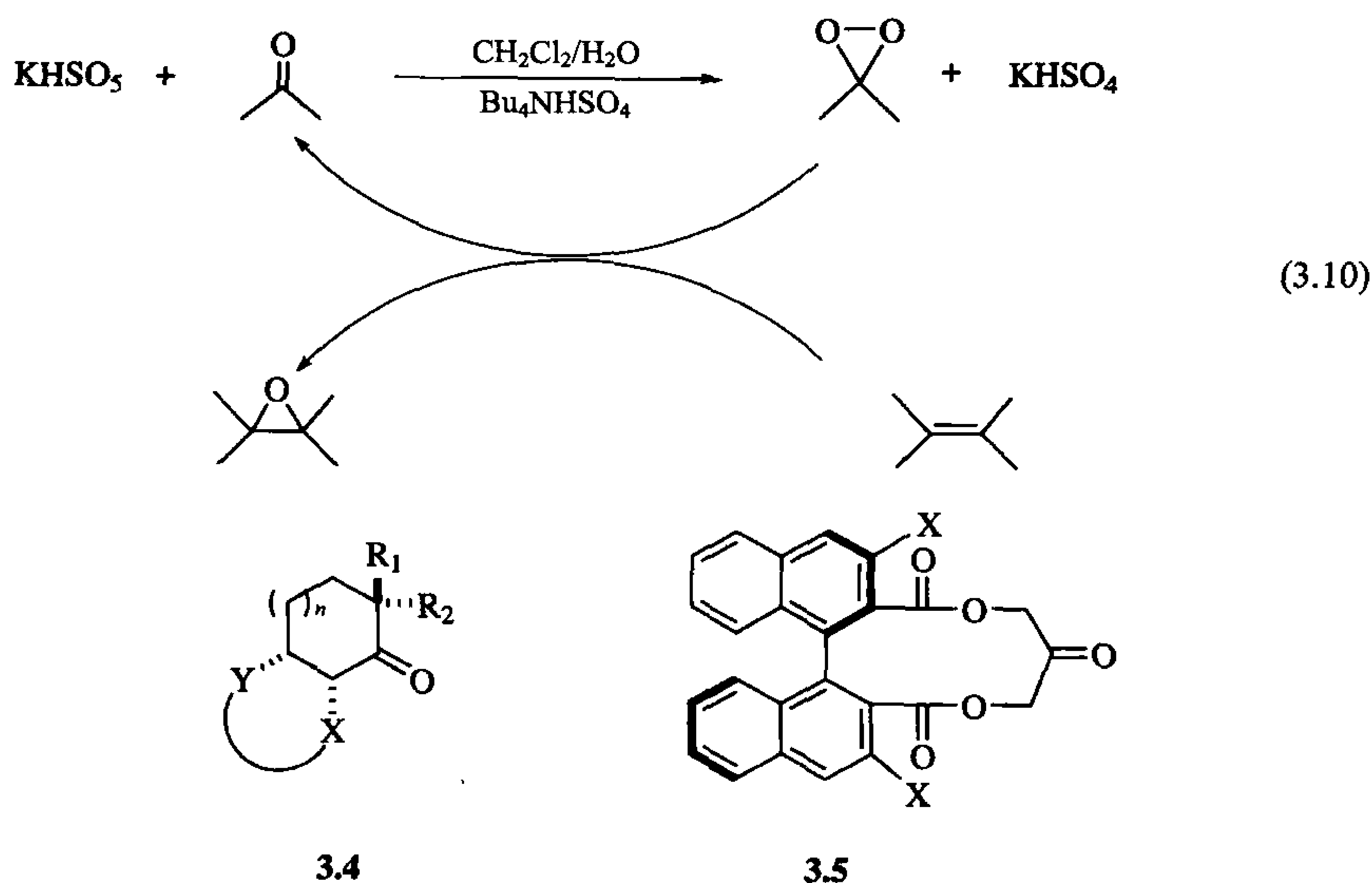
图示 3.1

在两亲性酮（**3.3**）[52]的水胶束溶液中，环辛烯和其他烯烃与过硫酸氢钾（$KHSO_5$，oxone）的环氧化反应能被有效地加速。该两亲性酮很容易从七(乙二醇)单壬基醚衍生得到。



3.3

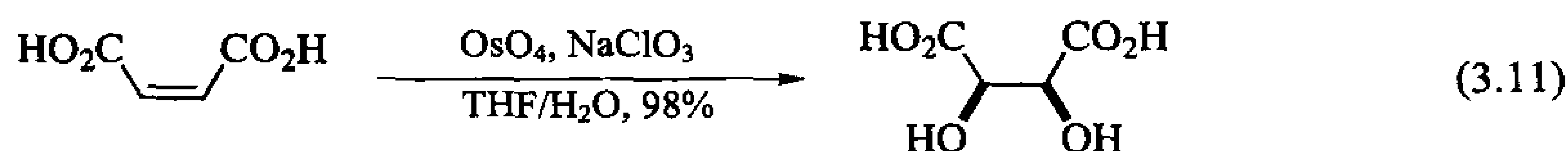
近来，在发展以手性酮为基础的不对称环氧化反应（经过二氧杂环丙烷中间体）方面已取得了卓越的进展（反应式 3.10）。虽然 Curci[53]在 1984 年首次报道了这类不对称环氧化反应，但仅在近十年间此类环氧化反应才达到了优异的对映选择性。在该领域中最突出的两位工作者是 Shi[54]（采用手性糖为基础的酮，**3.4**）和 Yang（以手性联二萘衍生物为基础，**3.5**）[55]。通常这些反应都是使用过硫酸氢钾在水环境中进行。许多其他类型的手性酮的应用也得以发展，这些方法已应用于各种类型的合成。很多作者对该领域的工作都有综述[50,51]。



3.2.6 双羟基化和羟氨基化反应

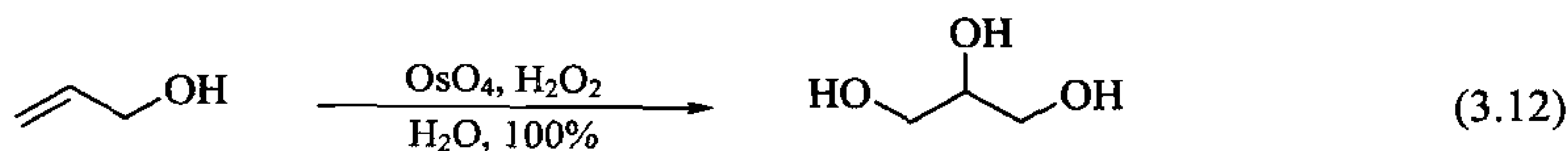
3.2.6.1 顺式-双羟基化反应

当烯烃的双羟基化反应首次被发现时，反应是在干燥的有机溶剂中采用化学计量的四氧化锇以顺式加成的模式进行的[56]。Hoffman 观察到，使用催化量的四氧化锇，烯烃能与作为初级氧化剂的氯酸盐反应，生成 *syn*-邻二醇（反应式 3.11）。这个催化反应通常能在水和四氢呋喃混合溶剂中进行，氯酸银或氯酸钡一般能给出较好的产率[57]。



如有过氧化氢存在，催化量的四氧化锇也能促进烯烃的顺式羟基化反应。Milas 做了创造性的发展，在溶剂，如丙酮或乙醚中，有过氧化氢水溶液存在的

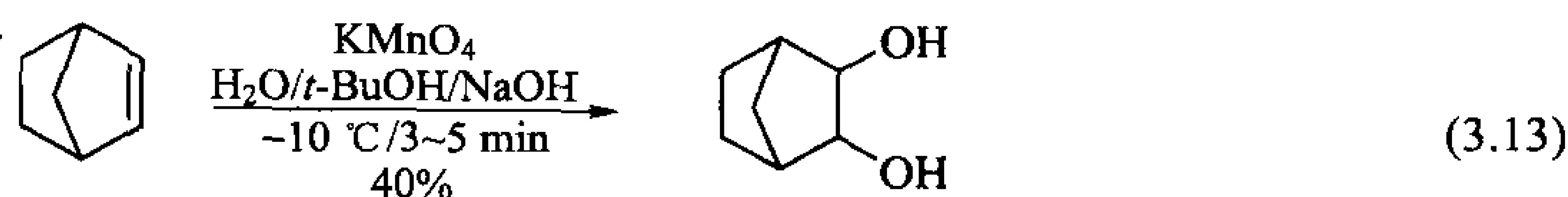
条件下可进行该反应[58]。烯丙醇在水中被定量地羟基化（反应式 3.12）[59]。



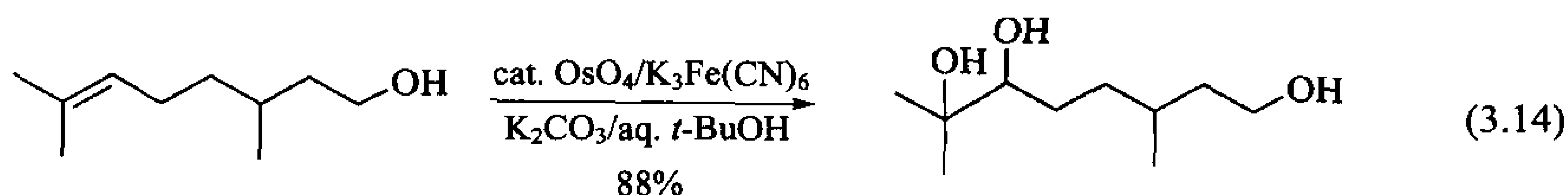
采用四氧化锇-叔丁基过氧化氢体系进行催化的双羟基化反应，在很大程度上源于 Sharpless 及其合作者的工作。70%的叔丁基过氧化氢水溶液可在市场上购得，并能直接用于这类双羟基化反应[60]。

进行烯烃顺式双羟基化反应的非常有效的方法是采用四氧化锇-叔胺-*N*-氧化物体系。这类反应通常在水/丙酮均相或两相体系中进行，但是，可能需要加入其他溶剂来克服底物溶解度的问题[61]。

对于烯烃顺式邻二羟基化反应，高锰酸钾是广泛应用的氧化剂，通常反应在碱性条件下进行，采用水或水/有机溶剂（反应式 3.13）。但是，过度氧化或另外的氧化途径可能带来问题，反应条件必须仔细控制[62]。

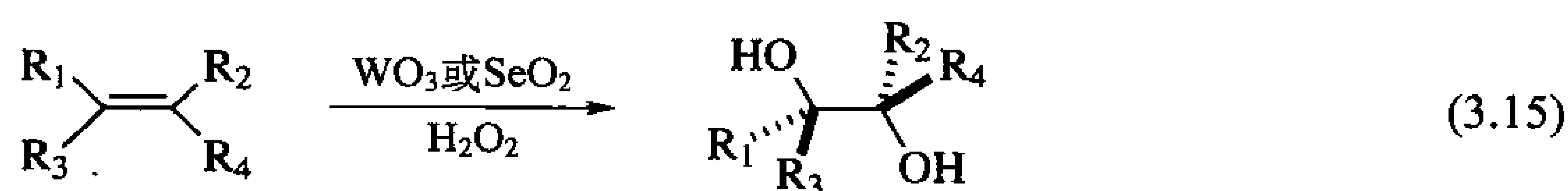


最近报道，采用铬(Ⅵ)试剂，水溶液中可进行光引发的甲基丙烯腈的双羟基化反应，缺电子烯烃的顺式双羟基化反应在合成方面有潜在的应用[63]。近来，Minato 等指出，在有 K_2CO_3 时，在叔丁醇水溶液中，对于锇-催化烯烃双羟基化反应，$K_3Fe(CN)_6$ 是非常有效的反应体系[64]。相对于前述的反应过程，这种结合克服了大位阻烯烃过度氧化和低活性的缺点（反应式 3.14）。



3.2.6.2 反式-双羟基化反应

值得注意的是，若有某些氧化物，如氧化钨（WO_3）或二氧化硒（SeO_2）存在时，过氧化氢与烯烃反应给出反式双羟基化反应产物（反应式 3.15）[65]。WO_3 的反应最好在高温（50～70 ℃）下水溶液中进行。采用水/有机混合溶剂能成功地提高烯烃在反应介质中的溶解度。关于过氧化氢-钨氧化物试剂进行的烯烃双羟基化反应过程，已发现，在反应中有过氧化钨酸（H_2WO_5）的产生和介入[65]。



(3.15)

3.2.6.3 不对称双羟基化反应[66]

起初，四氧化锇结合手性二胺配体进行的不对称双羟基化反应是化学计量的[67]。早期为实现催化双羟基化反应的努力仅得到低对映选择性的产物（低于化学计量的方法）[68]。较低的光学产率归因于存在第二个催化循环，这个循环导致低的对映选择性，甚至没有选择性。Sharpless 发现，在水-有机（两相）条件下，以 $K_3Fe(CN)_6$ 作为化学计量的次氧化剂，采用金鸡纳生物碱衍生物为手性配体，能消除不希望的催化反应途径，所期望的双羟基化产物达到高的 *ee* 值[69]。在这一条件下，除了 OsO_4，有机相中没有其他的氧化剂。加入 1 当量的 $MeSO_2NH_2$ 到反应混合物中能明显提高反应速度[70]。以杂环连接两个单独的金鸡纳生物碱衍生物结构单元进一步提高了对映选择性，并扩大了反应的适用范围[71]。预先制备的含有所有反应试剂的混合物已有商品提供，名为 AD-mix。

现已提出双羟基化反应的立体化学模型（图 3.3）[72]。按照这个模型，烯烃将被二氢奎尼定（DHQD）配体（**3.6**）从上面或被二氢奎宁（DHQ）配体（**3.7**）从下面进攻。

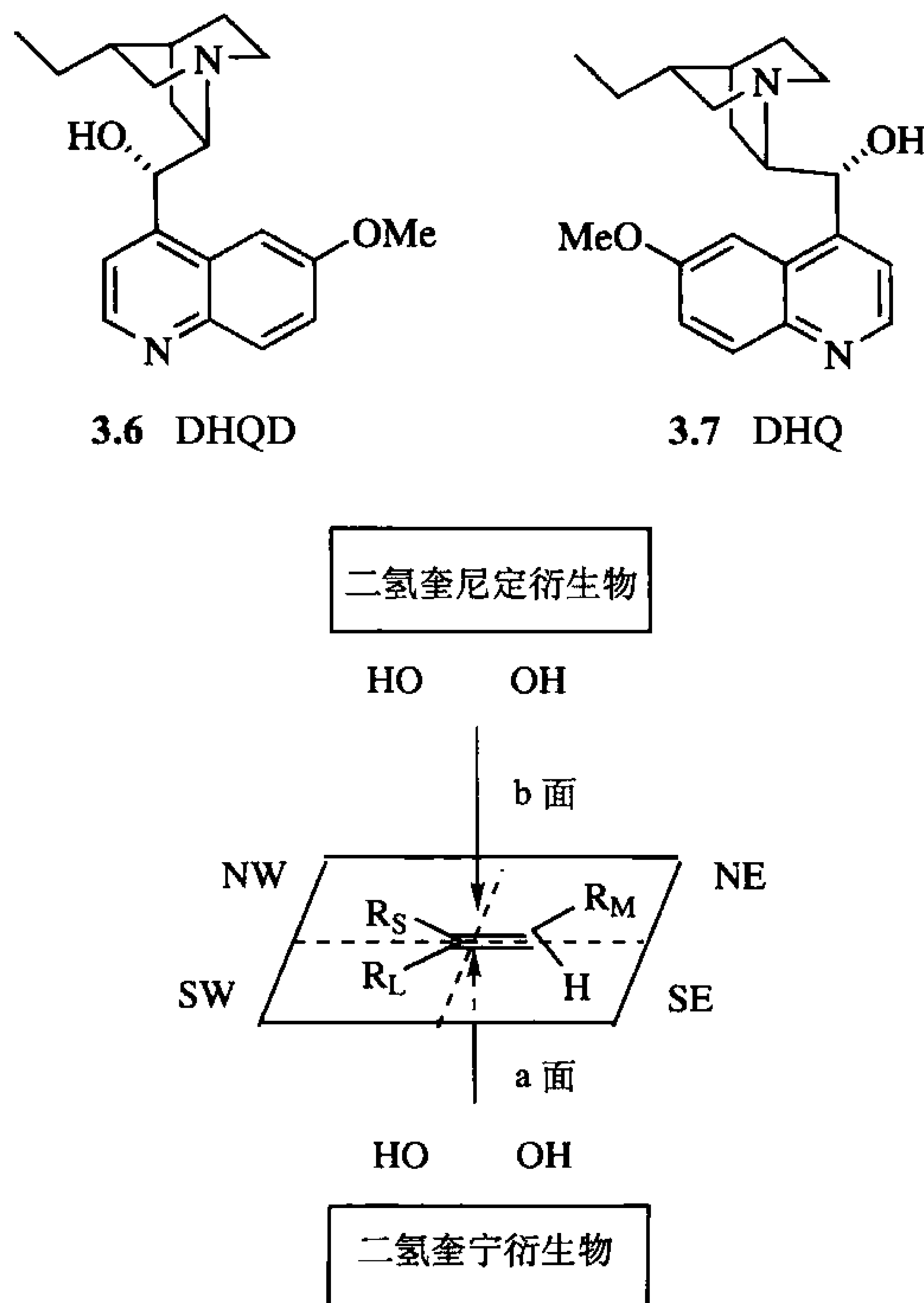
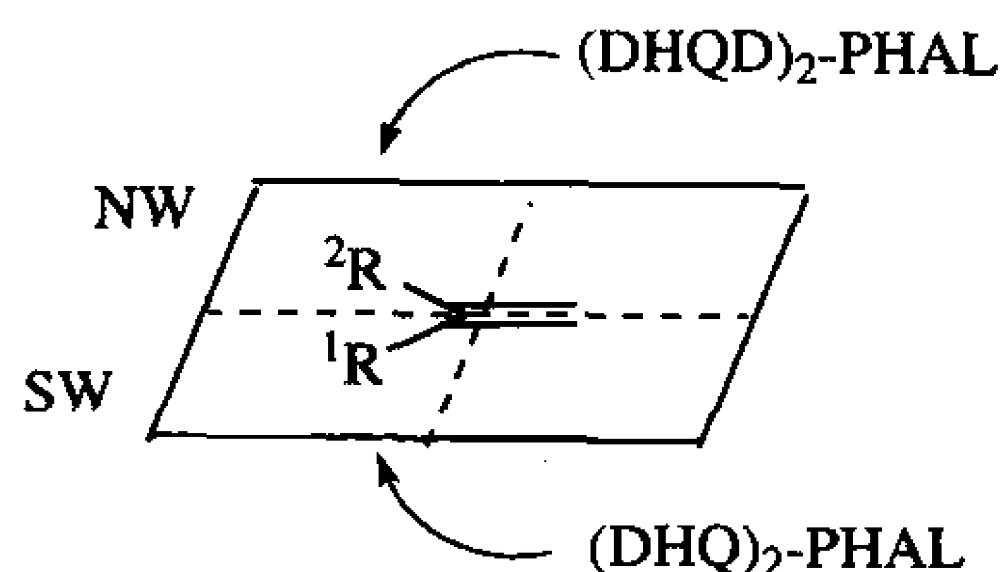


图 3.3　合理预测 Sharpless 双羟基化反应的对映面选择性

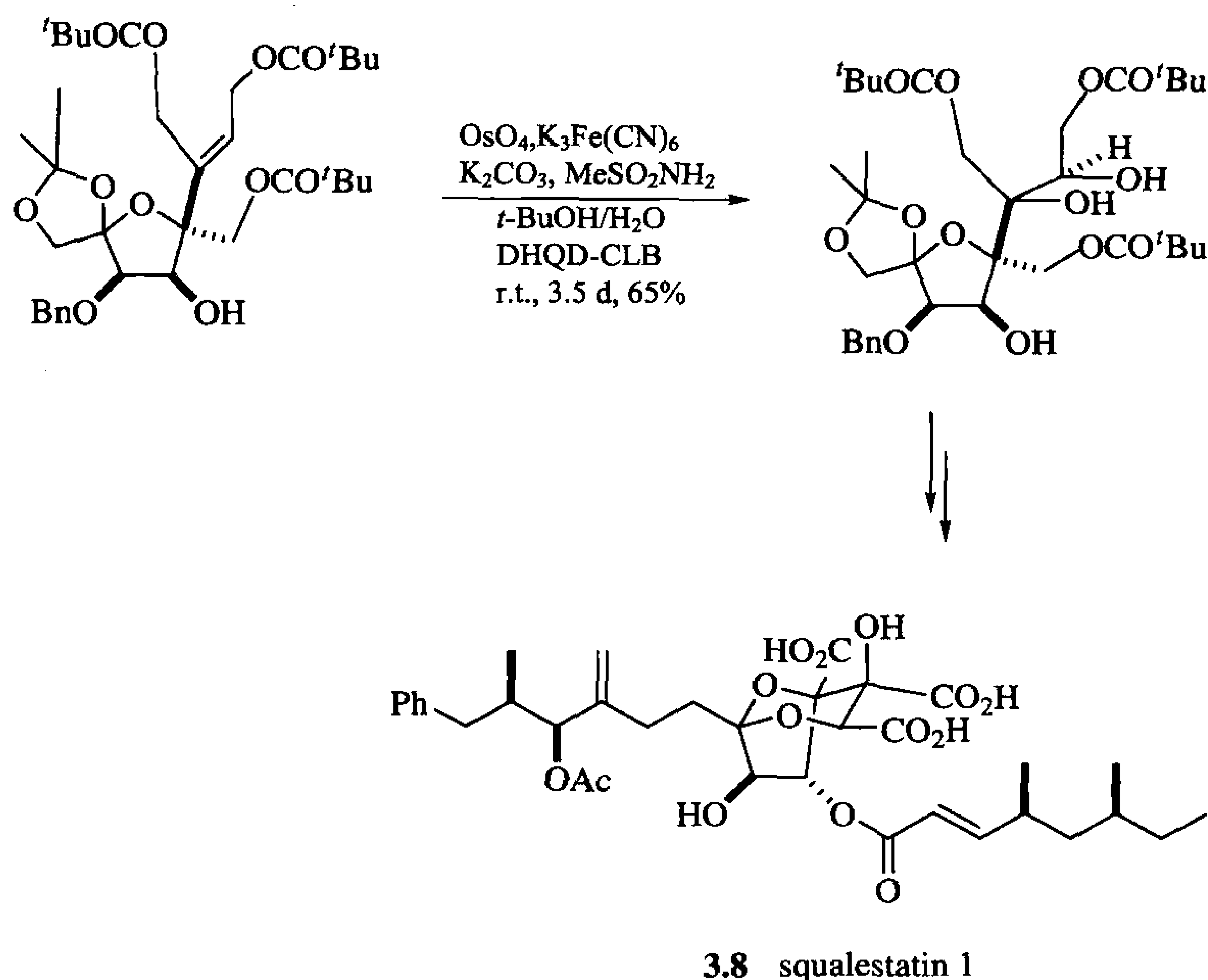
基于改进的模型可以预测 1,1-双取代烯烃反应的立体化学（图 3.4）[73]。



取代基占据SW象限的趋势:
芳基>烷基>$MeBnOCH_2$, $PivOCH_2$, R_3SiOCH_2

图 3.4 合理预测 1，1-双取代烯烃的对映选择性

通过 Sharpless 双羟基化反应，许多化合物可转化为二醇，并具有高的对映体过量。不对称双羟基化反应在合成上有广泛的应用。例如，双羟基化反应被用作合成 squalestatin 1（**3.8**）的关键步骤（图示 3.2）[74]。

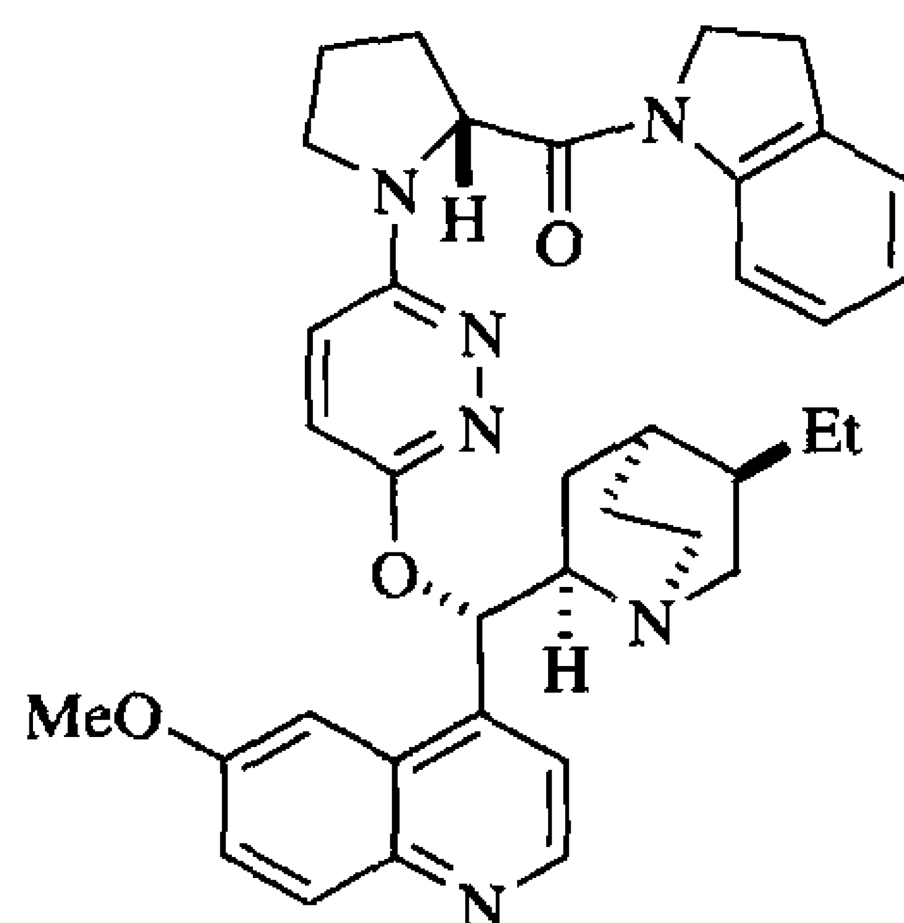


3.8 squalestatin 1

图示 3.2

以带有（*R*）-脯氨酸的氢化奎尼定 **3.9** 为配体，锇催化的单、双和三取代烯烃对映选择性双羟基化反应给出 67%～95%产率和 78%～99% *ee* 值的二醇[75]。采用锇(Ⅵ）酸钾作催化剂，碳酸钾为碱，在叔丁醇/水混合溶剂中，加入 **3.9** 和铁氰化钾，结合使用化学计量的次氯酸钠为氧化剂，烯烃能被立体选择性和对映

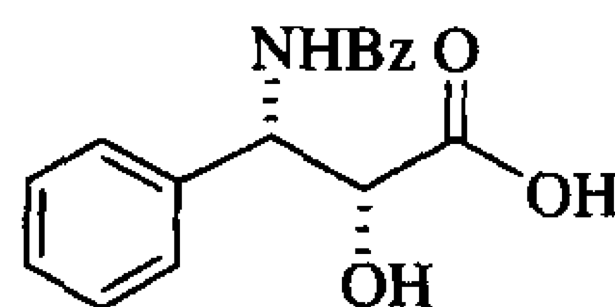
选择性地双羟基化。其生成二醇的反应产率和对映体过量值都与使用铁氰化钾作为化学计量的氧化剂的反应结果相近。



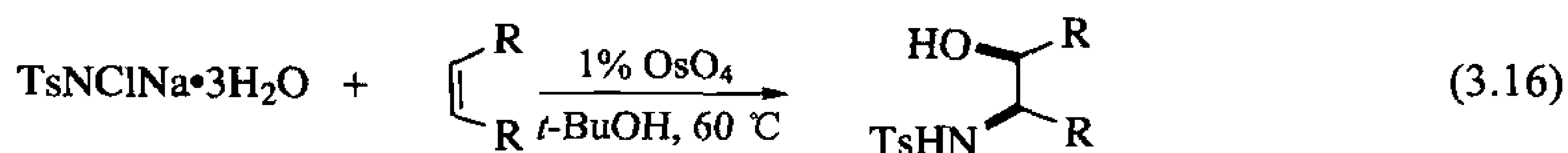
3.9

3.2.6.4　氨羟基化反应

与不对称双羟基化反应相关的反应是烯烃的不对称氨羟基化反应，形成邻氨基醇。很多生物上重要的分子中都有邻羟氨基结构，如 β-氨基酸 **3.10**（紫杉醇的侧链）。20 世纪 70 年代中期，Sharpless[76] 报道，在催化量的四氧化锇作用下，*N*-氯代对甲苯磺酰胺钠盐的三水合物（氯胺-T）与烯烃反应生成邻羟基对甲苯磺酰胺（反应式 3.16）。钯也能促进氨羟基化反应[77]。

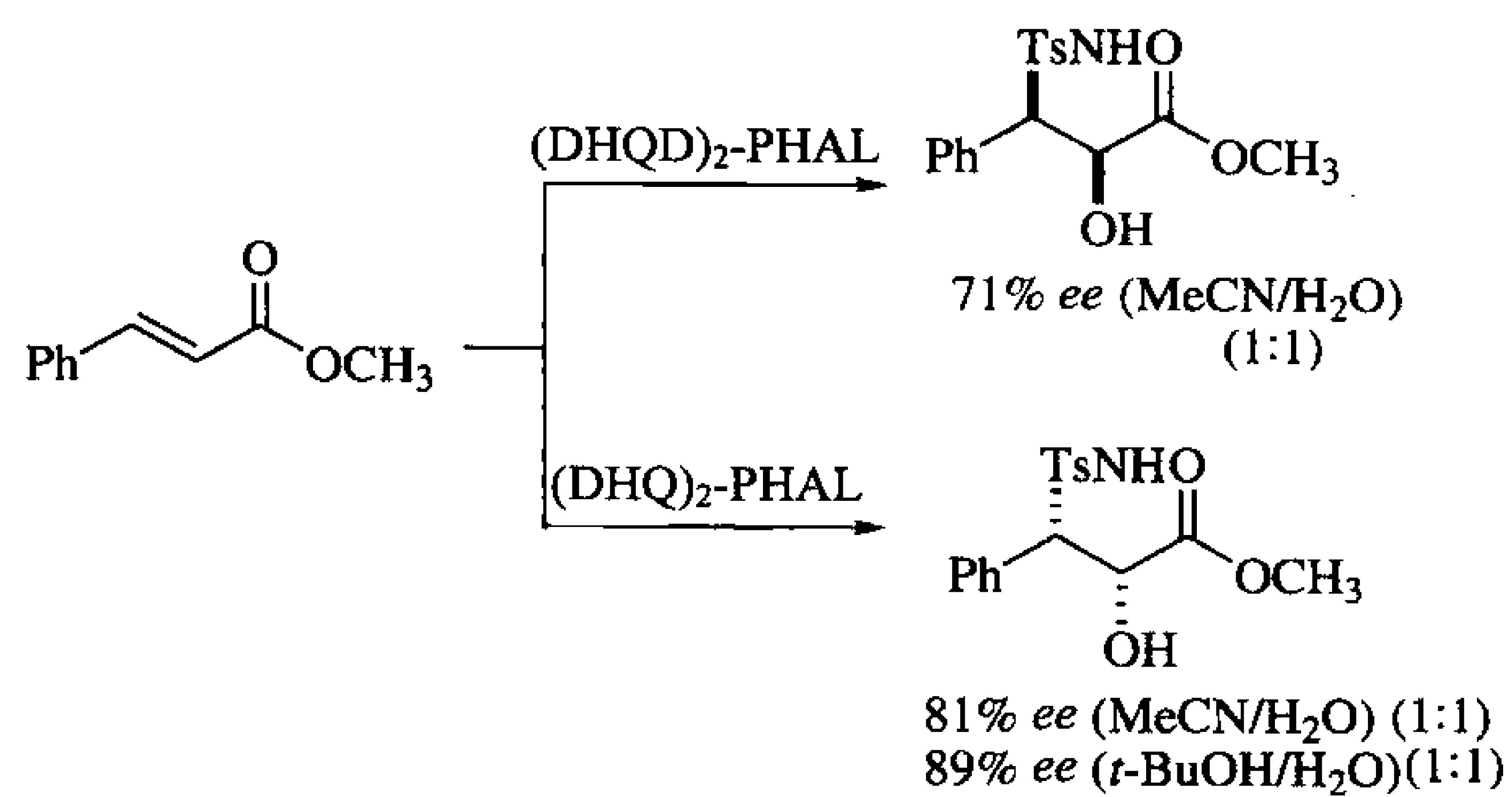


3.10



(3.16)

接着，报道了化学计量的不对称氨羟基化反应[78]。近来，Sharpless[79] 发现，氯胺-T/OsO_4 催化剂与不对称双羟基化反应中采用的 2,3-氮杂萘配体结合使用，同样能催化在水/乙腈或叔丁醇中的不对称烯烃氨羟基化反应（图示 3.3）。当反应产物不溶时，采用叔丁醇/水溶液很有利。此时，通过简单的过滤，基本纯的产物被分离出来，而副产物，甲苯磺酰胺则留在母液中。用这样的方法，许多烯烃能被氨羟基化（表 3.1）。反应不仅仅能在水介质中进行，而且对氧不敏感。缺电子烯烃，如富马酸酯，也能进行类似的反应，产物有高的 *ee* 值。



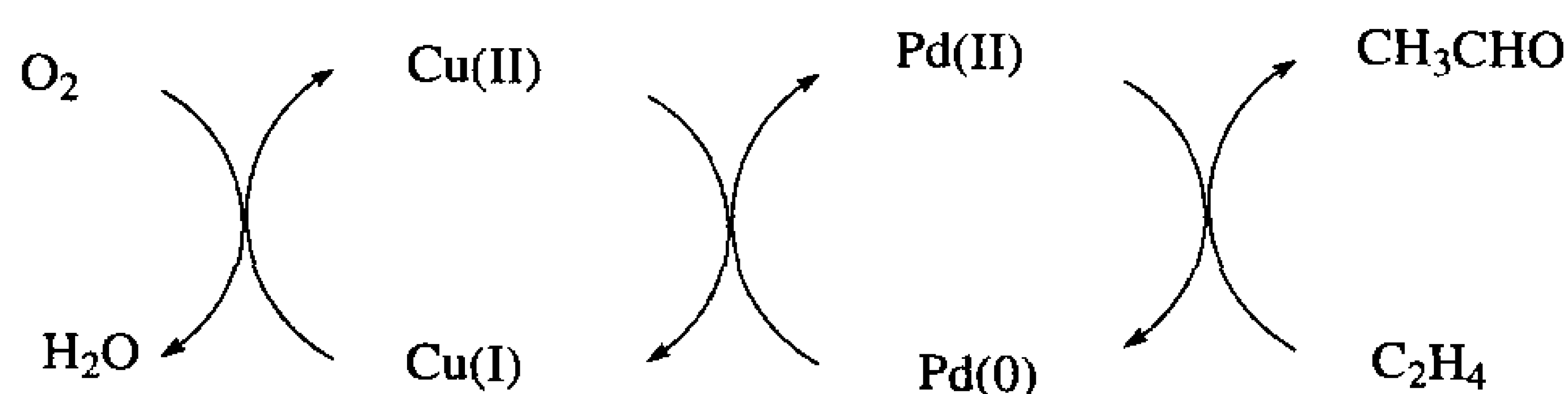
图示 3.3

表 3.1　催化不对称氨羟基化反应

底物	产物	ee/%(DHQ)	ee/%(DHQD)
Ph, CO_2Me	TsNH, Ph, CO_2Me, OH	81 ($MeCN/H_2O$) 82 (t-$BuOH/H_2O$)	71
Me, CO_2Et	TsNH, Me, CO_2Et, OH	74	60
MeO_2C, CO_2Me	TsNH, MeO_2C, CO_2Me, OH	77	53
Ph, Ph	TsNH, Ph, Ph, OH	62 ($MeCN/H_2O$) 78 (t-$BuOH/H_2O$)	50
Ph, Ph	TsNH, OH, Ph, Ph	33 ($MeCN/H_2O$) 50 (t-$BuOH/H_2O$)	48
(环己烯)	TsNH, OH	45	36

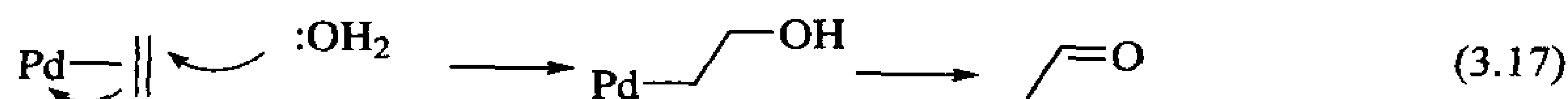
3.2.7 Wacker 氧化反应

自 19 世纪以来，就知道采用氯化钯可以把乙烯氧化成乙醛[80]。但是，反应需应用化学计量的 $PdCl_2$，还会有 Pd(0) 析出。在 1934 年，Anderson 观察到，在水中高温下用 Zeise 盐可进行类似的反应（但效率很低）[81]。20 世纪 50 年代后期，Wacker 化学品公司的 Smidt[82] 发现，通过使用 $CuCl_2$，Pd(0) 在析出前能被氧化回到 Pd(Ⅱ)。而 $CuCl_2$ 自身被还原成氯化亚铜，氯化亚铜对空气敏感，能被再次氧化回到 Cu(Ⅱ)（图示 3.4）。这类反应称之为 Wacker 氧化反应，现在，这是在已工业化的过渡金属催化反应中最重要的一个反应。



图示 3.4

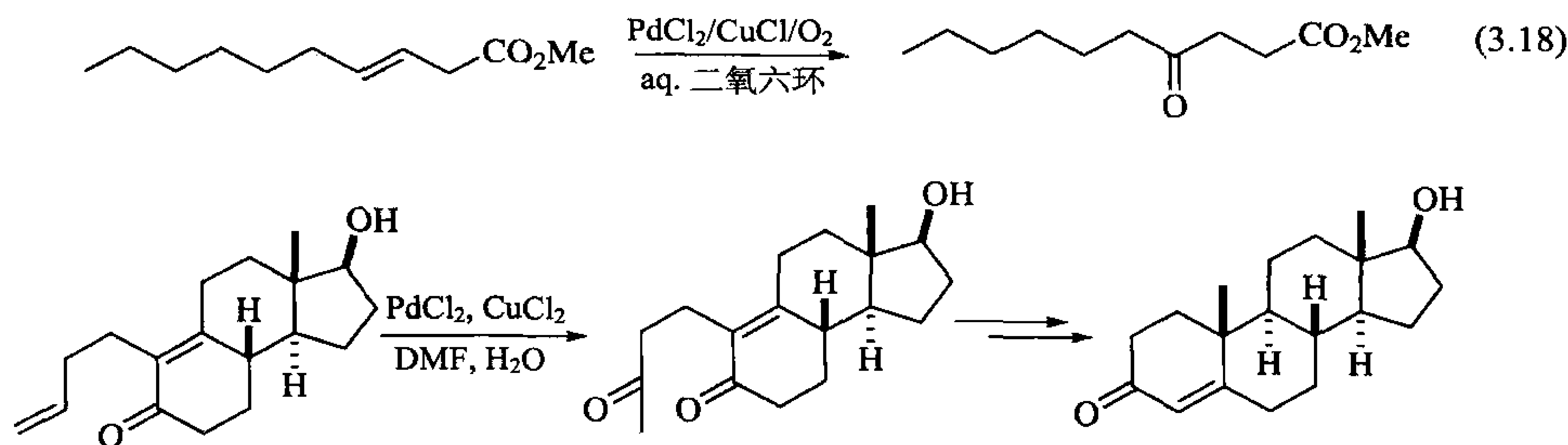
生成产物的机理原来假设为：OH 基团顺式转移到金属键合的烯烃上[83]。但是，Bäckvall[84] 和 Stille[85] 关于立体化学的研究提出了另外的证明，反应过程应包括反式加成（反应式 3.17）。



(3.17)

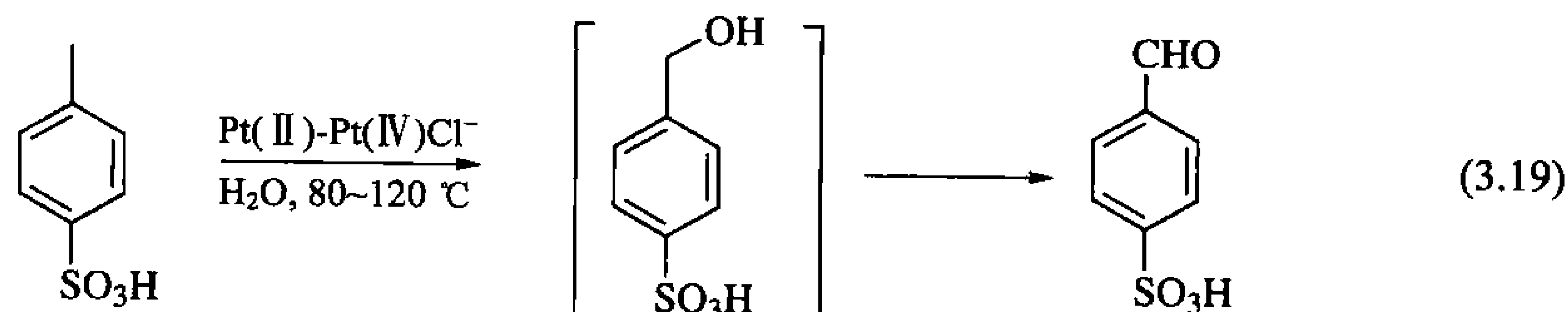
对于内烯烃（internal olefin），某些时候，Wacker 氧化反应有令人惊异的区域选择性。采用二氧六环（dioxane）或 THF 的水溶液，β,γ-不饱和酯能选择性地进行氧化反应给出 γ-酮酯（反应式 3.18）[86]。在适当的条件下，Wacker 氧化反应能使烯烃非常有效地转化为羰基化合物。这样，烯烃就成了被保护的酮。一个实例是 Tsuji 进行的有关在合成 19-去甲睾酮［(＋)-19-nortestosterone］中的应用（图示 3.5）[87]。

$$\text{CO}_2\text{Me} \xrightarrow[\text{aq. 二氧六环}]{PdCl_2/CuCl/O_2} \text{CO}_2\text{Me} \quad (3.18)$$



图示 3.5

除 Wacker 氧化反应外，其他过渡金属催化的氧化反应也能在水介质中进行。例如，在水中，甲基能被铂盐选择性地羟基化[88]。采用此法，对甲基苯磺酸被氧化成苄醇，接着再被氧化为醛（反应式 3.19）[89]。

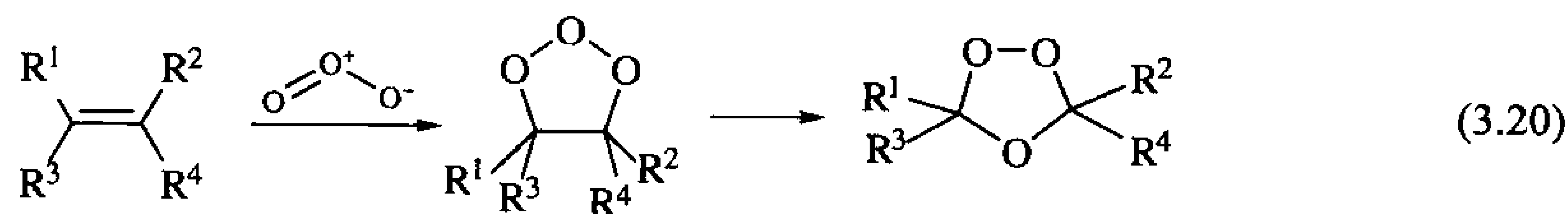


(3.19)

3.2.8 C═C 键的氧化断裂

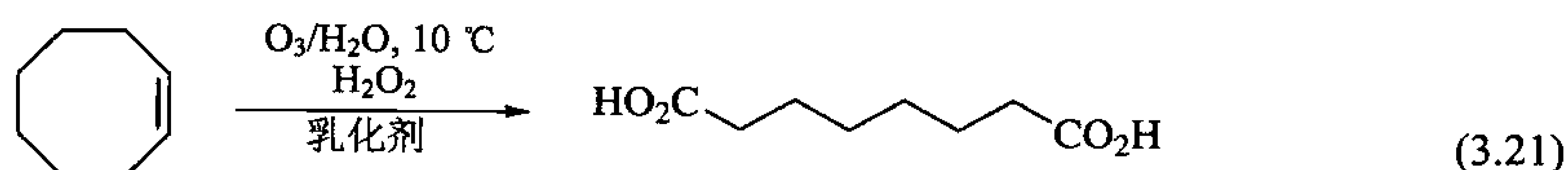
C═C 键的氧化断裂是有机合成中常见的一类反应，在有机化合物结构鉴定方面起到历史性的作用。氧化断裂 C═C 键有两个主要的传统方法：①通过臭氧化；②通过高价过渡金属氧化剂。最近发展的方法是通过四氧化锇催化烯烃的高碘酸氧化断裂。所有这些反应都能在水条件下进行。

烯烃被臭氧断裂（臭氧化）生成羰基化合物在合成上是很有用的反应[90]。目前，对于即使是确认的反应机理仍有不同的观点，一般都认为形成了两个杂环中间体，1,2,3-三氧杂环戊烷和 1,2,4-三氧杂环戊烷。前一个中间体的形成可认为是来自臭氧与烯烃的 1,3-偶极环加成，而后者被认为是来自逆断裂反应，接着是碎片的重新结合（反应式 3.20）。按照不同的合成目的，1,2,4-三氧杂环戊烷能分别转化为醇、醛（和酮）或羧酸。



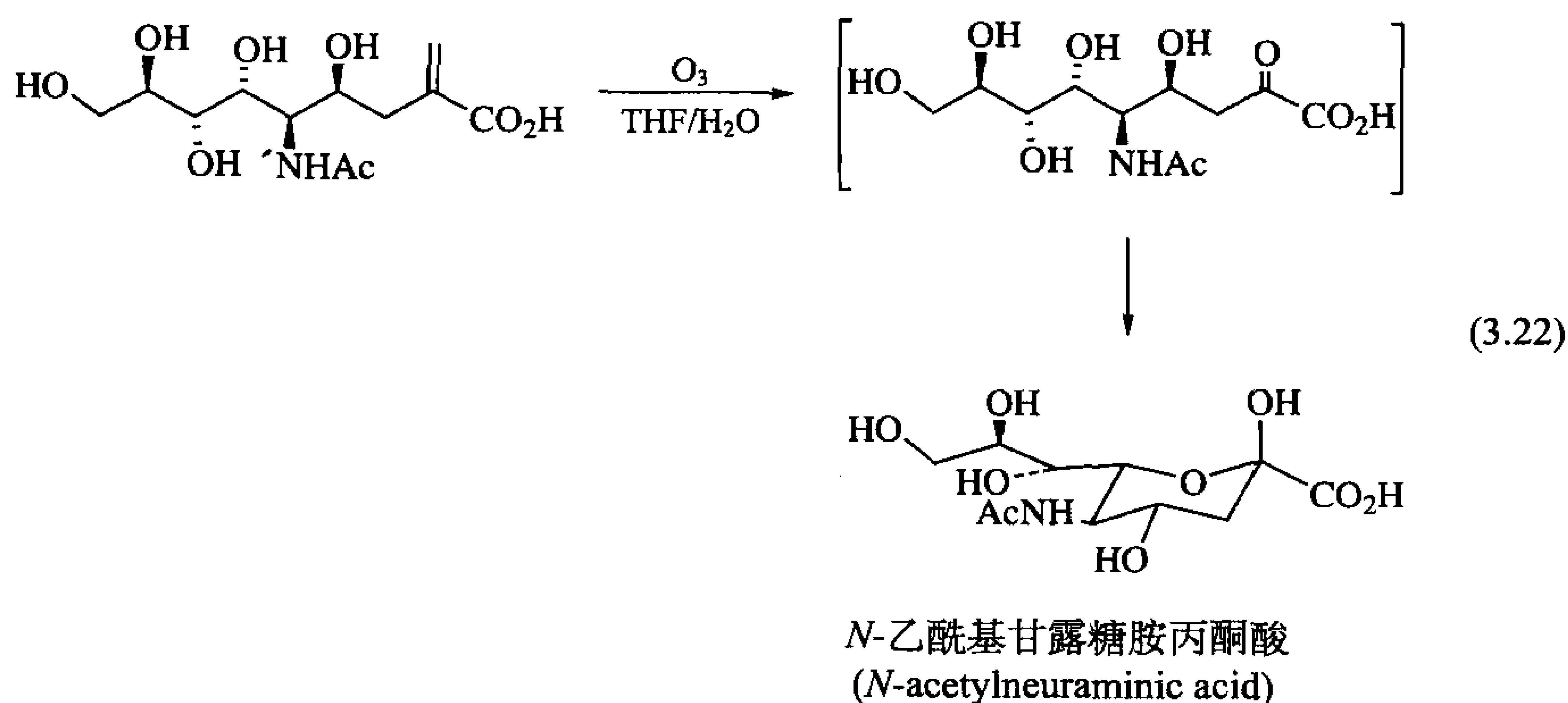
(3.20)

反应通常在低温下进行，有时，用水作溶剂。例如，有乳化剂（聚氧乙基化的十二烷基醇）存在时，结合使用碱性过氧化氢水溶液，经一锅反应，环辛烯被臭氧化生成 α,ω-烷基二羧酸（反应式 3.21）[91]。

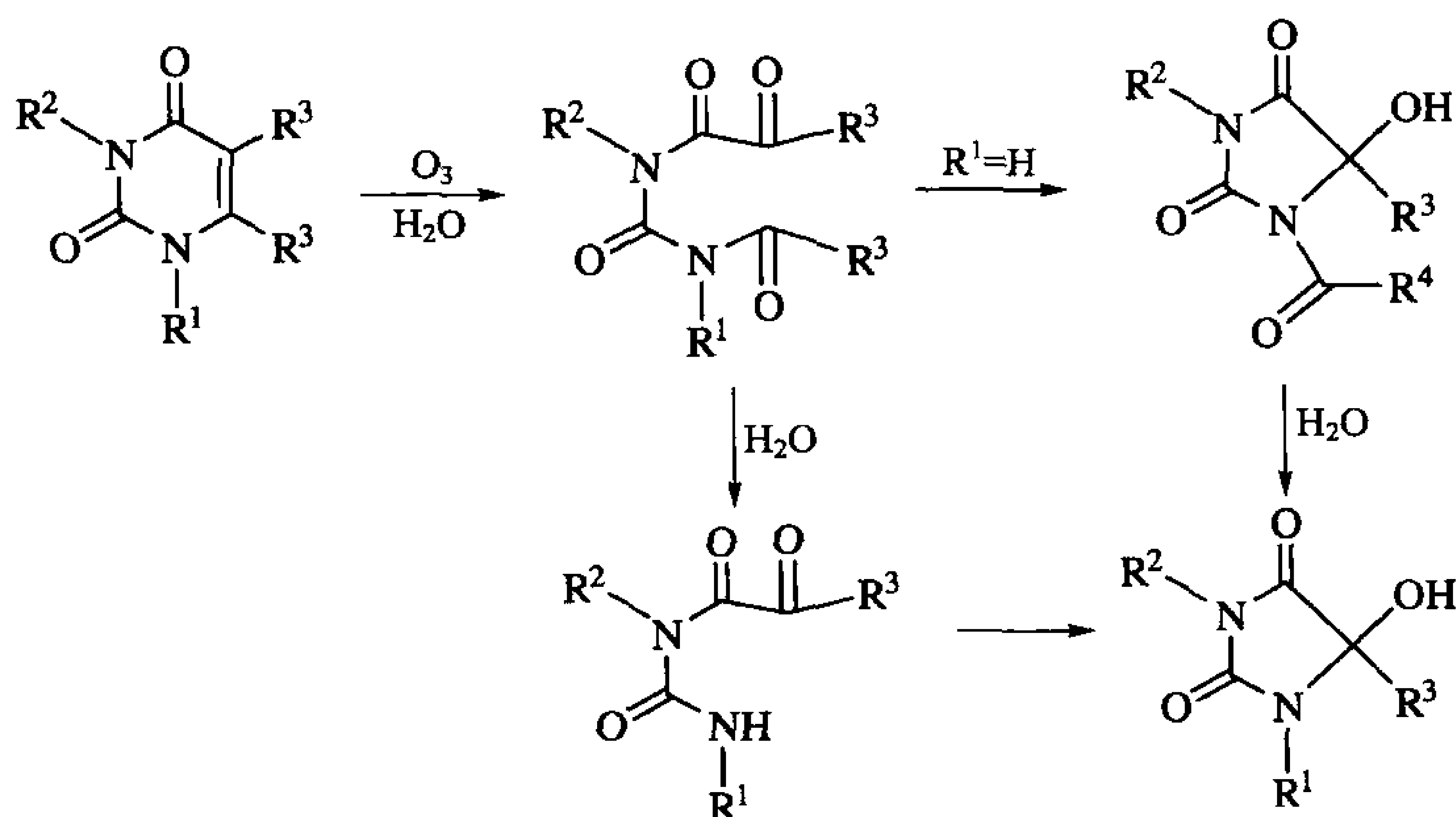


(3.21)

此时，烯被认为是保护的酮，能被臭氧化去保护。例如，通过前体丙烯酸在 THF/水介质中的臭氧化反应可以合成 *N*-乙酰基甘露糖胺丙酮酸（反应式 3.22）。采用水介质有利于多羟基酸的溶解[92]。



有机化合物的臭氧化反应在生物和环境方面也是令人感兴趣的[93]。在水中，臭氧优先进攻嘧啶核苷的碱基部分[94]。例如，臭氧与 1-位没有取代基的尿嘧啶在水中反应给出如图示 3.6 所示的臭氧化产物[95]。DNA 和 RNA 与 O_3 的水相反应与臭氧对生物体系的破坏有关[96]。借助在二氧化铅电极上水被氧化成臭氧的氧化反应可进行电化学臭氧化合成羧酸，羧酸是断裂反应的产物。反应过程有高的物质产率，但电流产率低[97]。亚油酸甲酯和亚麻酸甲酯在碱性过氧化氢水溶液的乳液中被臭氧化生成各种酸衍生物[98]。通过在 HCN 的水乳液中烯烃的臭氧化（氰基臭氧化），和接下来的腈的水解反应，可以合成羟基酸和氨基酸[99]。

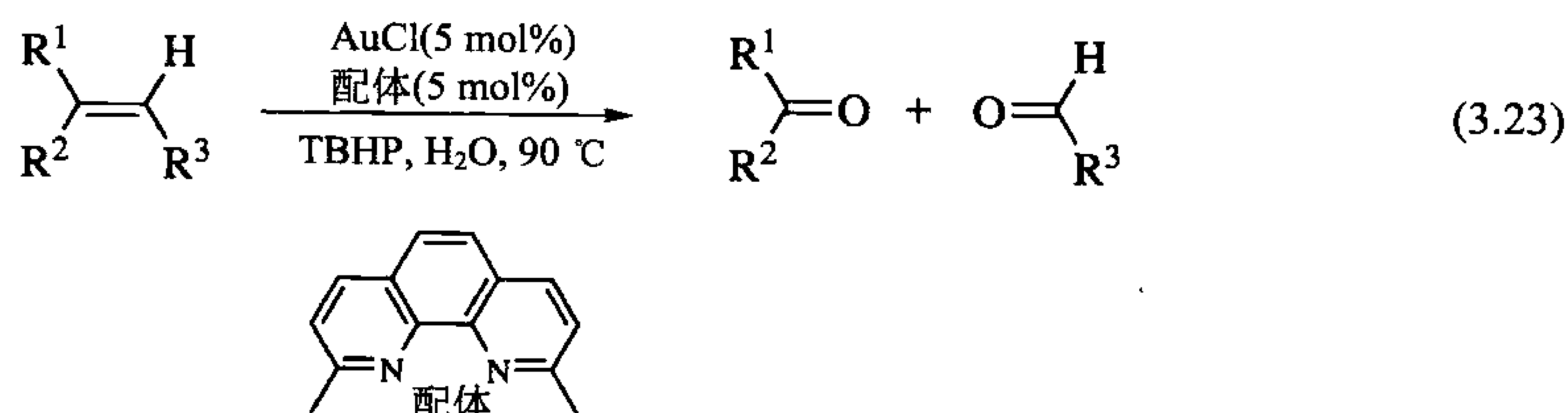


图示 3.6

在乙酸、水和 THF 的单一相（monophase）溶液中，采用高碘酸钠及非常低用量的锇或不使用锇，烯烃的氧化断裂反应可有效进行。烯烃的反应活性按以下序列：单取代≫三取代 > 1,2-二取代 > 1,1-二取代 > 四取代≫炔烃[100]。采

用聚合物负载的 OsO_4 催化剂，结合使用 $NaIO_4$，进行氧化断裂反应，催化剂可回收再利用[101]。

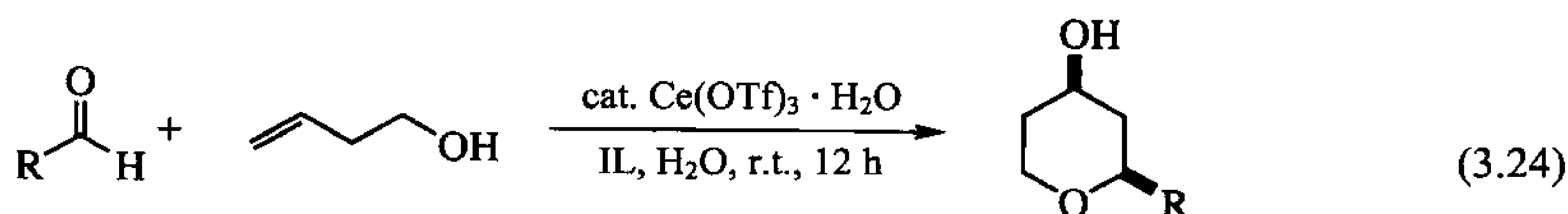
应用各种高价过渡金属氧化剂，烯烃的氧化断裂反应也可在水相中进行。最常用的是高锰酸钾。例如，采用过量的 $KMnO_4$，烯烃的断裂反应可在很大范围的 pH 下进行，但是，在低 pH 的水包油（oil-in-water）乳液中，反应进行得更完全[102]。也可以采用催化量的高锰酸盐，结合使用化学计量的氧化剂。这样，烯烃的双键在高碘酸盐水溶液中很容易被氧化，水溶液中仅含有催化量的高锰酸盐，pH 为 7～10[103]。碳酸二甲酯/水，并加入氧化剂，如 $NaIO_4$，对于 RuO_4 催化的各种烯烃和其他类型化合物的氧化是有效的反应体系[104]。近来已有报道，以叔丁基过氧化氢为氧化剂，在水中结合使用配体 2,9-二甲基-1,10-菲绕啉，金(Ⅰ)催化的 C═C 键氧化断裂反应生成产物酮或醛（反应式 3.23）。取代的苯乙烯产生相应的酮和醛[105]。已有报道，采用水溶性的铁卟啉络合物作催化剂和过氧一硫酸钾为氧化剂，DNA 可被氧化断裂[106]。



(3.23)

3.2.9 形成 C—C 键

烯烃及其衍生物的阳离子聚合反应经常在水介质中进行[107]。另外，在有酸性催化剂存在的条件下，简单烯烃与醛的反应被称作 Prins 反应[108]。反应可应用醛的水溶液，常常给出形成 C—C 键反应产物的混合物[109]。近来，Li 及其合作者报道，通过在水/离子液体中铈盐催化的环化反应，在水中能直接生成四氢吡喃醇衍生物（反应式 3.24）[110]。



(3.24)

之后，对合成四氢吡喃醇的方法又做了进一步的改进，采用带有磺酸基团的酸性树脂，Amberlite® IR-120 Plus 树脂，在超声波的条件下，醛和高烯丙基醇在水中的混合物可反应生成所期望的四氢吡喃醇[111]。

Cho 等报道，带有高烯丙醇官能团和乙缩醛的化合物可进行三氯化铟催化的分子内 Prins 反应。采用三氯化铟在氯仿中或在 25% THF 的水溶液中进行分子

内 Prins 环化反应，以中等的产率成功得到 9-氧代双环[3. 3. 1]壬烷和 3,9-二氧双环[3. 3. 1]壬烷（反应式 3. 25）[112]。

$InCl_3$, aq. THF / 回流, 80% (3.25)

Aubele 等采用环状不饱和缩醛作为氧杂碳阳离子的前体，以烯丙基硅烷为亲核试剂研究了水相 Prins 环化反应。在水中 Lewis 酸性胶束（铈盐的）内，环化反应能高效进行。以优异的立体控制得到各种乙烯基和芳基取代的四氢吡喃化合物（反应式 3. 26）[113]。

10 mol% $Ce(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ / $NaO_3SOC_{12}H_{25}$, H_2O, r.t. (3.26)

与烯-醛偶联相关的反应是烯-亚胺的偶联反应。在水/THF 混合物中，包含这类反应的一锅环化反应（反应式 3. 27）能顺利进行。该类反应已被应用于 2-哌啶酸衍生物的不对称合成[114]。

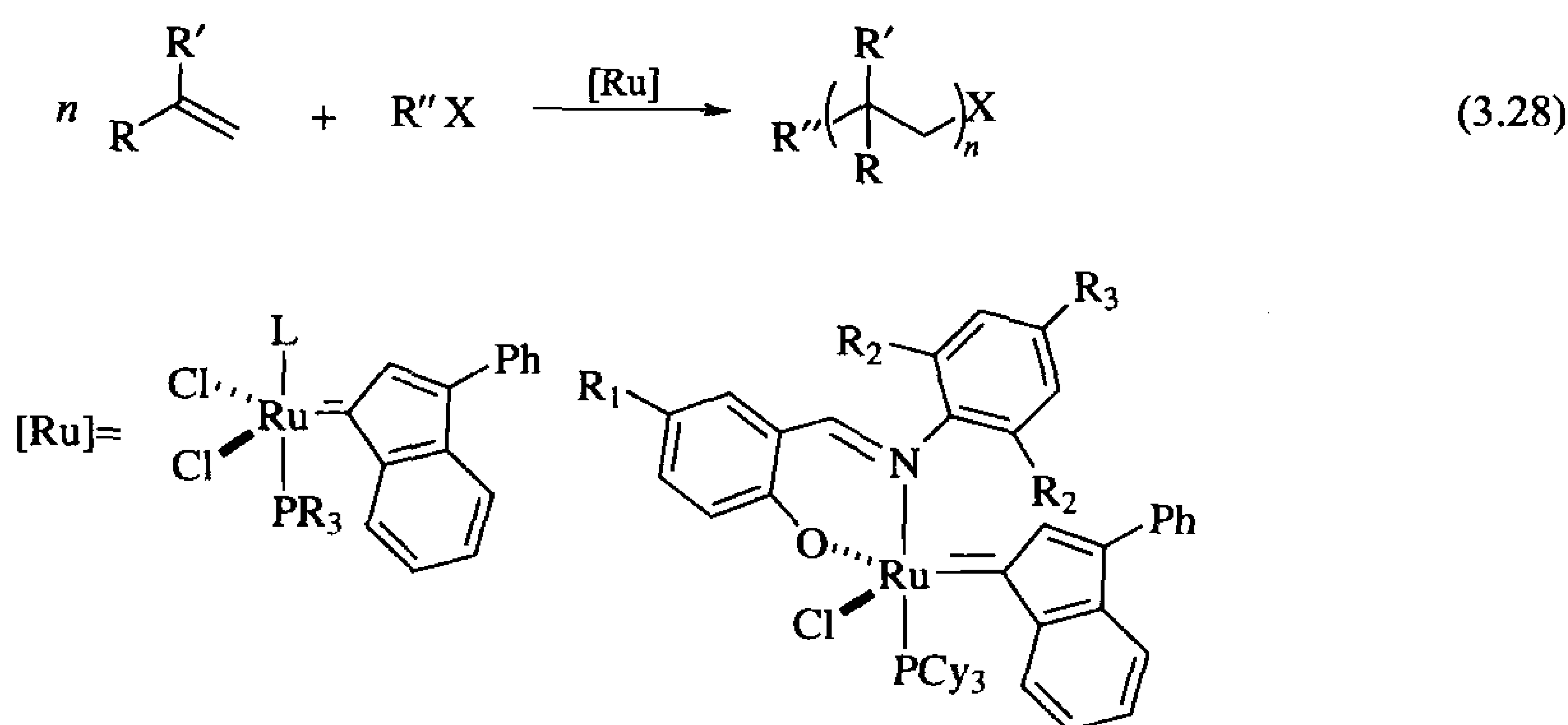
OHCCHO / H_2O/THF, 72% (3.27)

3. 3 烯烃的自由基反应

3. 3. 1 烯烃的自由基聚合反应

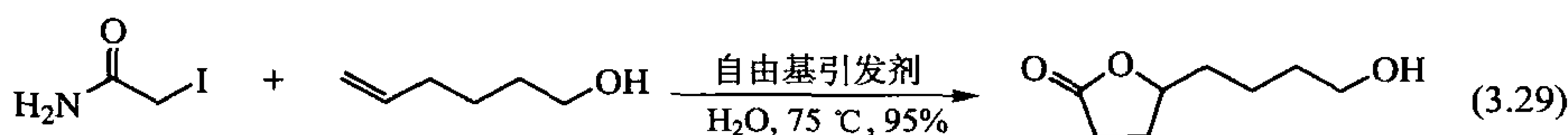
烯烃的自由基聚合反应可在水相条件下进行[115]。经过自由基途径的水乳液和悬浮聚合反应现已能大规模地进行。产物是聚合物胶乳（聚合物颗粒稳定分散在水中）。这类胶乳具有优异的特殊性能，有关的研究多见于专利文献[116]。有关采用亚茚基钌催化剂，四氯化碳或氯仿对不饱和化合物（包括苯乙烯和 1-辛烯）的原子转移自由基加成（atom-transfer radical addition，ATRA）反应的研究已有报道。通过改变单体/卤化物的比例，反应可扩展到原子转移自由基聚合（atom-transfer radical polymerization，ATRP）反应，该反应能在水介质中进行

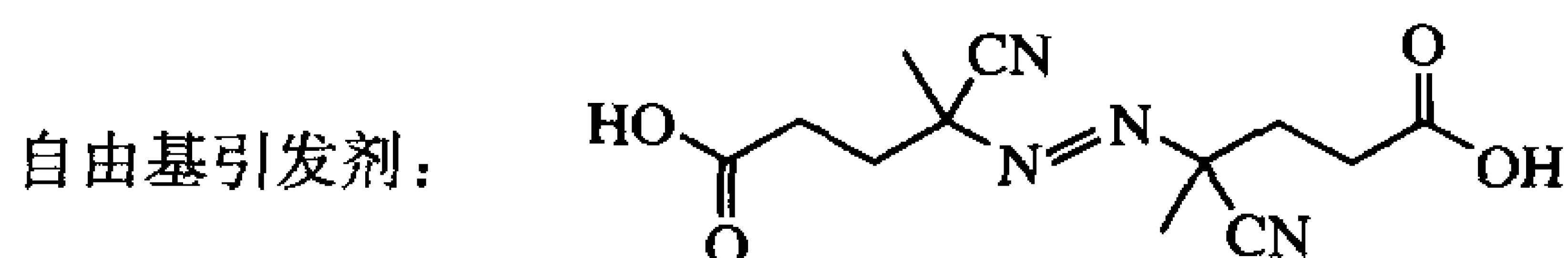
(反应式 3. 28)[117]。



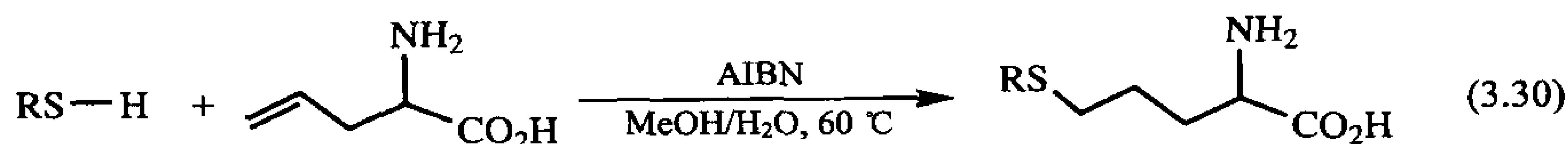
3.3.2 自由基加成反应

碳自由基对烯烃的加成反应在水中获得成功。这样，在水中，采用水溶性的自由基引发剂，2-碘烷基酰胺或 2-碘烷基酸与烯基醇的自由基加成反应生成 γ-内酯（反应式 3. 29)[118]。





全氟烷基碘化物对简单烯烃的加成反应在水相条件下取得完全的成功，并应用于氟代烃类化合物的合成[119]。除碳自由基外，其他类型的自由基，如结合使用 2,2′-偶氮二异丁腈（AIBN），从 RSH 类前体（R＝烷基、酰基）产生的硫自由基，也能顺利地加成到 α-烯丙基甘氨酸。其中的氨基酸官能团（NH_2 和/或 COOH）可以是两个都不保护、单个保护或两个都保护。当不饱和的氨基酸和 RSH 在介质（二氧六环/水或甲醇/水是良好的溶剂体系）中完全溶解时，能得到最佳的结果（反应式 3. 30)[120]。



3.3.3 自由基环化反应

自由基对烯烃的加成被应用于水相环化反应。Oshima 及其合作者研究了三

乙基硼烷诱导的碘代缩醛和碘代乙酸酯在水中的原子转移自由基环化反应[121]。碘代缩醛的自由基环化反应无论在水/甲醇中或在水中都进行得很顺利。碘代乙酸烯丙基酯的原子转移自由基环化反应在水中比在苯或己烷中更有效。例如，在苯或己烷中，室温下，碘代乙酸烯丙基酯经与三乙基硼烷处理并不能生成所希望的内酯。相反，在水中，化合物非常容易环化，高产率地生成相应的 γ-内酯（反应式 3.31）。

Et_3B/微量O_2
H_2O, 78%

(3.31)

以水作为反应的溶剂也极大地促进形成大环的环化反应。有三乙基硼烷存在时，25 ℃下，搅拌 3,6-二氧杂-8-壬烯基碘代乙酸酯的水溶液 10 h，给出十二元环产物 4-碘-6,9-二氧杂-11-十一环内酯，产率 84%；而在苯中，环化反应生成内酯，产率仅 22%（反应式 3.32）。关于环化反应的 *ab initio* 计算指出，水的介电常数值大不仅能导致从（*Z*)-旋转异构体转化到（*E*)-旋转异构体旋转位垒的降低，同时还降低了形成 γ-内酯的环化反应的位垒，而只有（*E*)-旋转异构体才能进行环化。另外，因为水能迫使反应试剂的体积减小，因而水的高内聚能也能加速环化反应。

Et_3B/微量O_2
10 h

(1 mmol)

20 mL苯, 产率22%
20 mL水, 产率56%
100 mL水, 产率84%

(3.32)

3.4 卡宾反应

从结构上看，卡宾是烯烃家族中最小的成员。由于卡宾不具有电荷，可预期卡宾对水是稳定的。事实上，在某些早期的工作中，卡宾是在水介质中，两相条件下，经过氯仿与强碱（如 NaOH）的反应产生的。

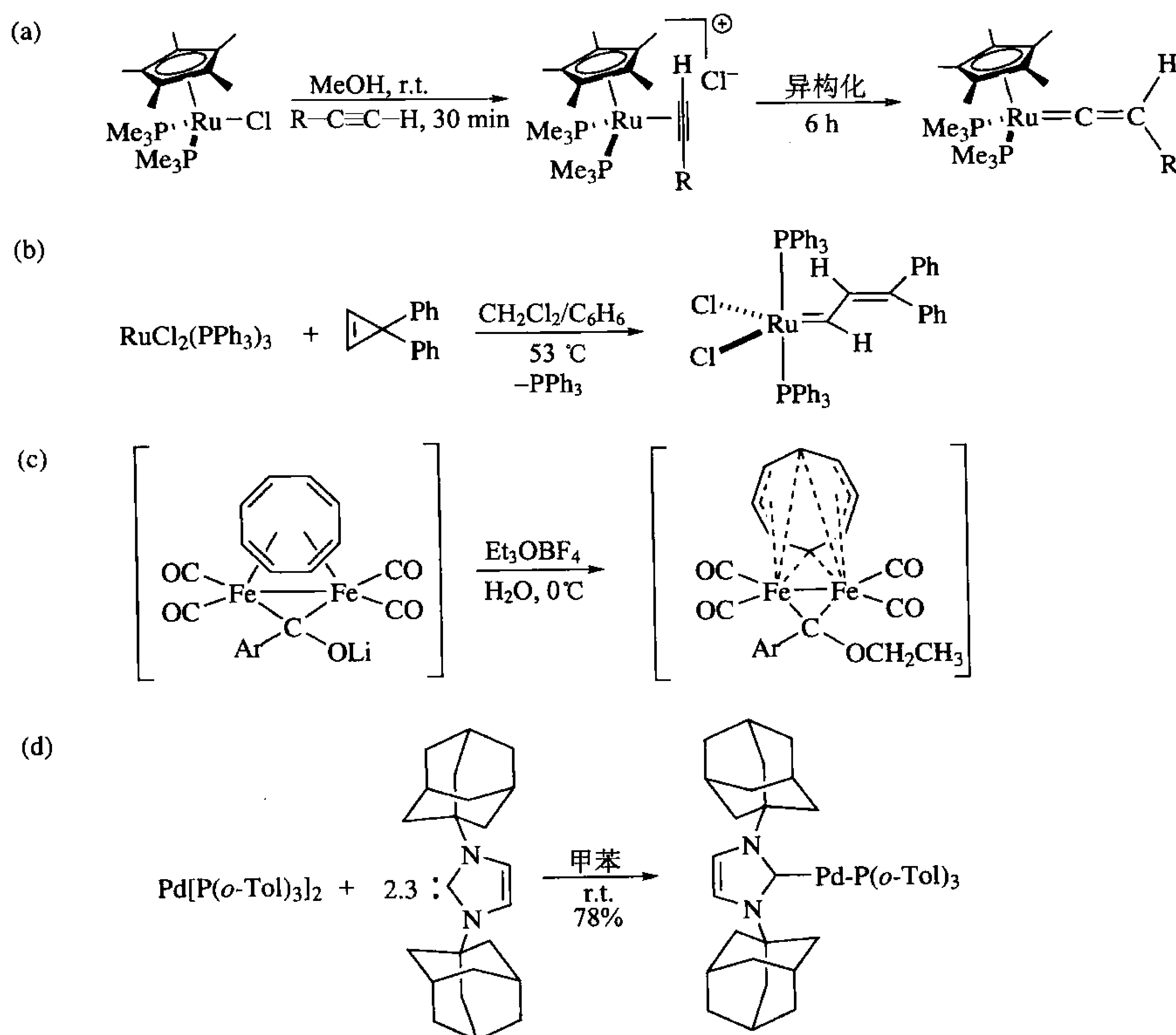
3.4.1 水介质中卡宾的生成

在水相条件下，可采用重氮化合物的热解[122]和光解[123]以及有机卤化物[124]与碱的反应等许多途径产生卡宾。卡宾也可在水介质中从咪唑盐产生[125]。有机化合物的光解[126]和电解[127]能产生瞬时的卡宾中间体，在水相条件下再继续下一步反应。

3.4.2 卡宾的稳定性

在水中，没有取代的甲基卡宾的稳定性很低。借助高相关性的 *ab initio* MO 计算可以研究在气相以及在溶液中控制自由基 $^1CH_2$ 与 H_2O 反应的能力学（energetics）和反应的机理。研究发现，亚甲基以无位垒（barrierless）的形式反应，生成类叶立德中间体亚甲基氧鎓离子（$H_2C—OH_2$），接着，经历 1,2-氢转移产生 CH_3OH[128]。取代基的存在能使卡宾对水稳定[129]。

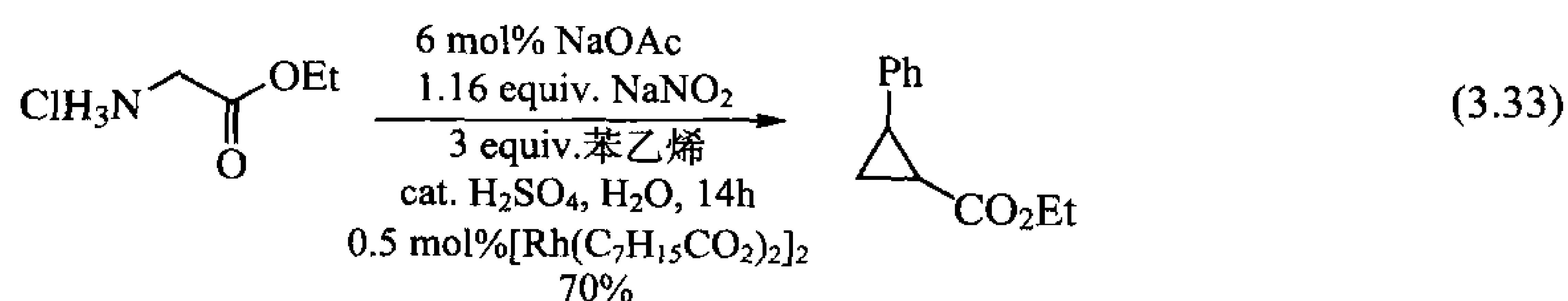
与过渡金属配位是稳定卡宾最有效的途径，这些络合物中有许多在水中也是稳定的。Bernasconi[130] 和其他研究人员广泛研究了在水介质中各种过渡金属卡宾络合物的物理和化学性质。采用各种方法可制备对水稳定的过渡金属卡宾络合物（图示 3.7）：（a）通过与炔的反应，如水溶性的钌卡宾络合物[131]；（b）通过不稳定环的开环反应[132]；（c）通过改变配体引起络合物转化[133]；（d）通过与 *N*-杂环卡宾的反应[134]。过渡金属杂环卡宾络合物对水和空气显示出优异的稳定性，从而改进了催化活性。



图示 3.7 产生对水稳定的过渡金属卡宾络合物的各种方法

3.4.3 水介质中卡宾与烯烃的反应

采用 Rh(Ⅱ) 羧酸盐作催化剂，重氮乙酸乙酯和烯烃的环丙烷化反应在水介质中能高效进行。Nishiyama 的 Ru(Ⅱ)-Py-box 和 Katsuki 的 Co(Ⅱ)-salen 络合物在有机溶剂中都能实现高对映选择性的环丙烷化反应，同样，也能应用到水相环丙烷化反应，得到类似的结果。重氮乙酸乙酯的原位生成和环丙烷化反应也能高效进行（反应式 3.33）[135]。

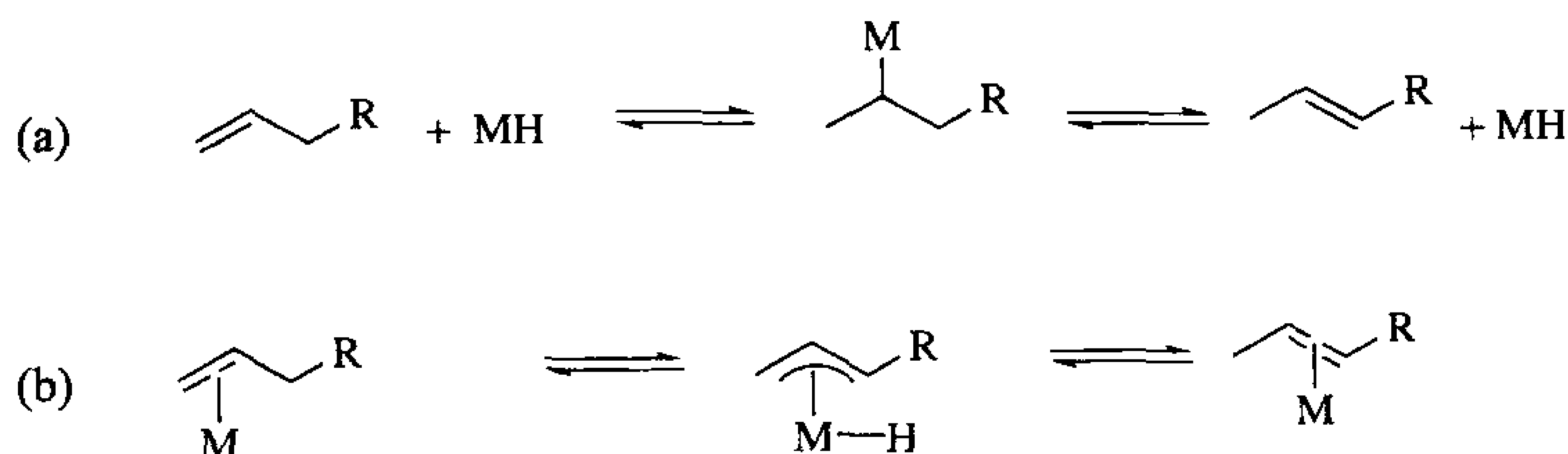


(3.33)

即使叔 C—H 键没有被邻位的苯基或醚基活化，也可观察到二氯卡宾插入到这类 C—H 键的反应。在所采用的反应条件下，反应产率为 3%～29%，这个插入反应并不像早先所假设的那样，需要二氯卡宾的热激发[136]。

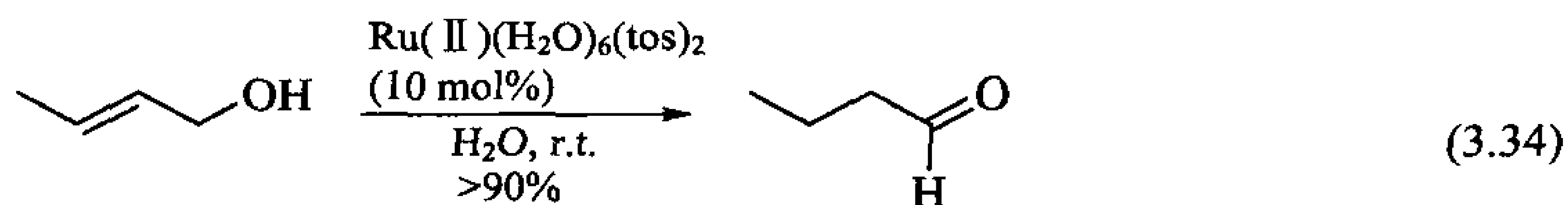
3.5 烯烃异构化

在过渡金属络合物存在的条件下，不饱和或有张力的有机化合物常常会发生自身重排。烯基迁移反应是一个在合成上有用的过渡金属催化的异构化反应。取决于所用的催化剂的类型，对烯基迁移反应提出了两个一般性的机理［图示 3.8 (a) 和 (b)］[137]。



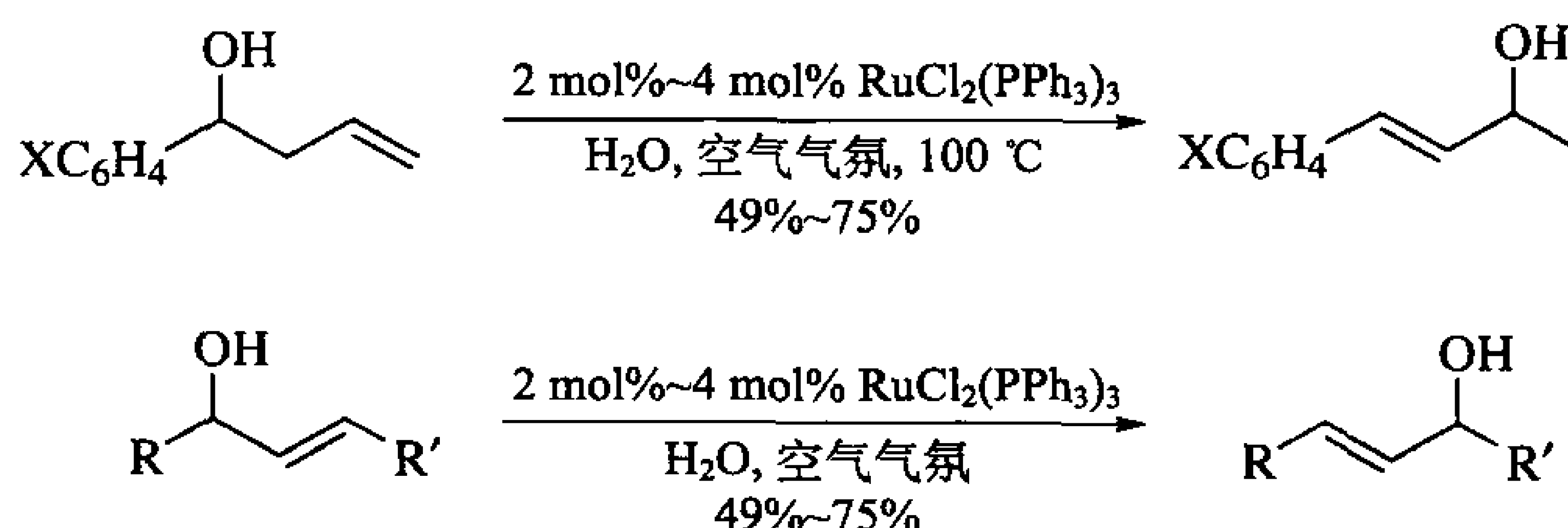
图示 3.8

近来，Grubbs[138]指出，烯丙基醚和醇的水相烯烃异构化反应能被 Ru(Ⅱ)$(H_2O)_6(tos)_2$（tos=对甲苯磺酸盐）催化。烯基迁移产物-烯醇和由此产生的烯醇醚不稳定，都易被水解成相应的羰基化合物（反应式 3.34）。



(3.34)

Li 等[139]报道，在催化量的 $RuCl_2(PPh_3)_3$作用下，高烯丙基醇经历结构性的重组，在此过程中，羟基和烯基在水中都会重排（图示 3.9)。反应可被理解为烯基的迁移，接着是烯丙基重排。同样，烯丙基醇也能经历类似的重排。采用水为介质对反应的成功是最关键的。采用恰当选择的 Brönsted 酸，在两相体系中进行镍催化的烯烃异构化反应显示出相对稳定和高的催化活性[140]。



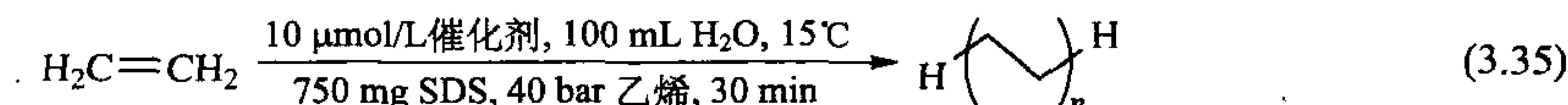
图示 3.9

3.6 过渡金属催化形成 C—C 键的反应

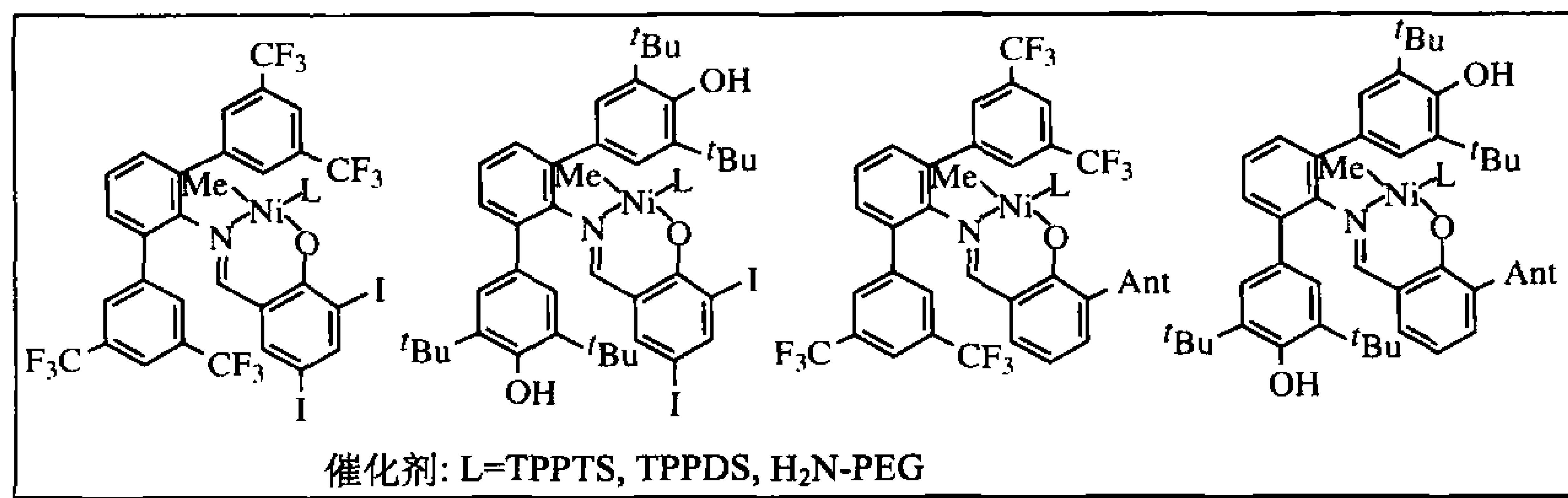
在水中，从过渡金属的盐和烯烃很容易制备稳定的过渡金属-烯络合物[141]。

3.6.1 聚合反应

在过去的二十多年中，过渡金属催化的水相烯烃聚合反应是一个已有良好发展的领域[142]。在该反应所具有的各类相关的优点中，用水作分散介质对环境特别友好。通过水中烯烃单体的催化聚合反应可以制备许多种类的高分子量聚合物，从无定形或半结晶性的聚烯烃到极性基团取代的亲水性材料。近期的例子是，水溶性的水杨基醛亚胺 Ni(Ⅱ)-甲基络合物催化的水中乙烯聚合反应。在无有机溶剂的水相条件下，最终生成高分子量聚乙烯的极小纳米粒子（反应式 3.35)[142c]。

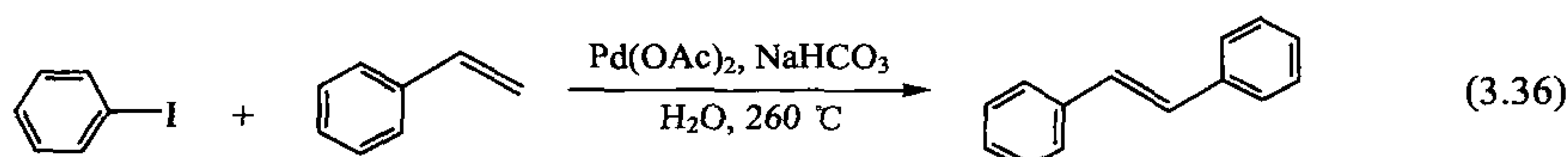


(3.35)

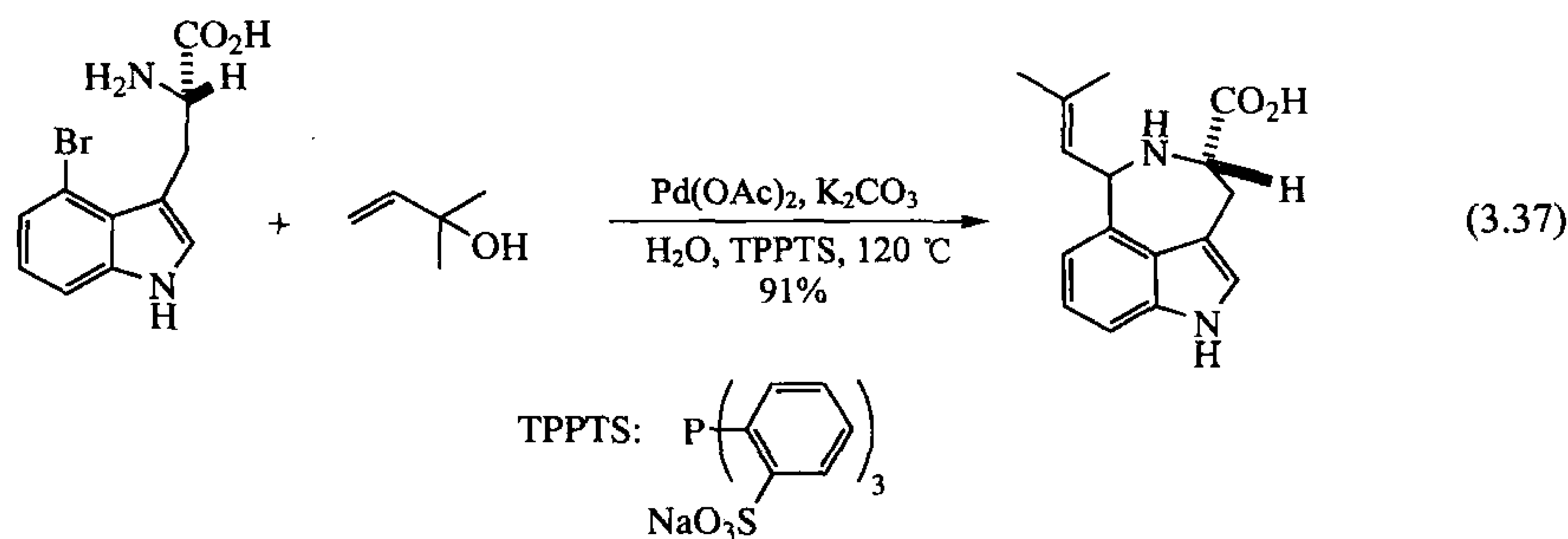


3.6.2 Heck 反应和相关的乙烯基化/芳基化反应

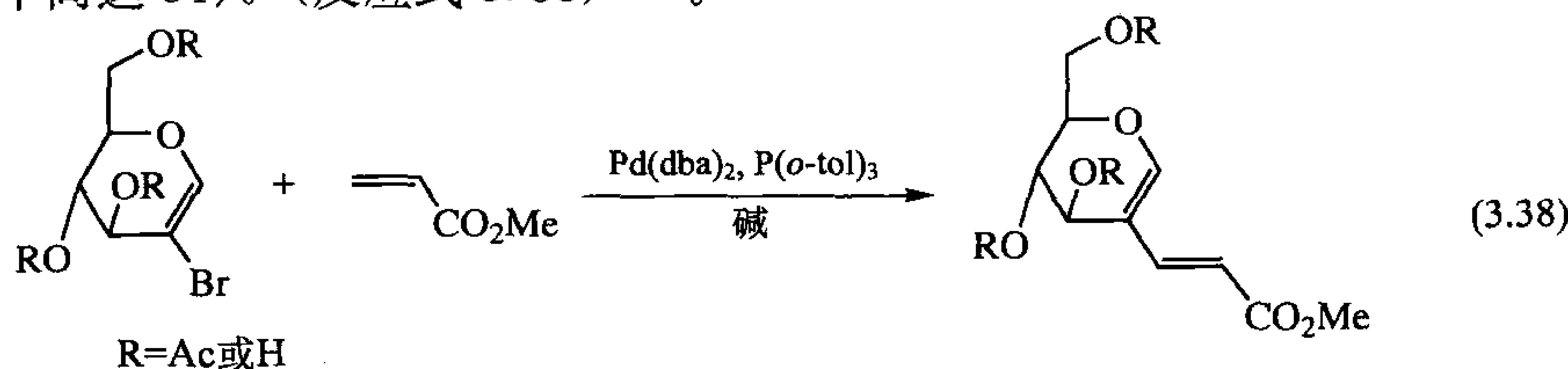
在催化量的钯化合物存在下，芳基（或烷基）卤化物与烯烃反应生成卤化物被烯基取代的产物，通常称为 Heck 反应[143]。简单烯烃的分子间和分子内 Heck 反应都能在水介质中进行。在水中，使用碱（$NaHCO_3$ 或 K_2CO_3），钯催化的芳基卤化物与丙烯酸或丙烯腈反应以高产率给出相应的偶联产物。但是，这些反应一般使用缺电子的烯烃，这将在关于共轭羰基化合物的第 10 章中详细讨论。对于简单的烯烃，Parsons 研究了在过热的条件下芳香卤化物与苯乙烯偶联的水相 Heck 反应的适应性（反应式 3.36）[144]。在 400 ℃下进行反应所达到的程度与在 260 ℃下几乎相同。对于高温水中的 Heck 反应，某些 1,2-取代烷烃能被用作烯烃的等价物[145]。Heck 类型反应也能采用芳烃重氮盐代替芳基卤化物[146]。



钯催化的（*S*)-4-溴代色氨酸与 1,1-二甲基烯丙基醇水中 Heck 反应被应用于光活性 clavicipitic 酸的合成。采用 $Pd(OAc)_2$ 和水溶性配体 TPPTS，反应能在碱性水介质中进行，生成偶联产物，反应产率高达 91%，但在有机溶剂（二氧六环或 DMF）中，反应给出复杂的混合物（反应式 3.37）。在钯催化反应的情况下，不需要保护底物中的官能团。按仿生合成的方法，（*S*)-4-溴代色氨酸可从 4-溴代吲哚与保护的丝氨酸分两步反应制得[147]。

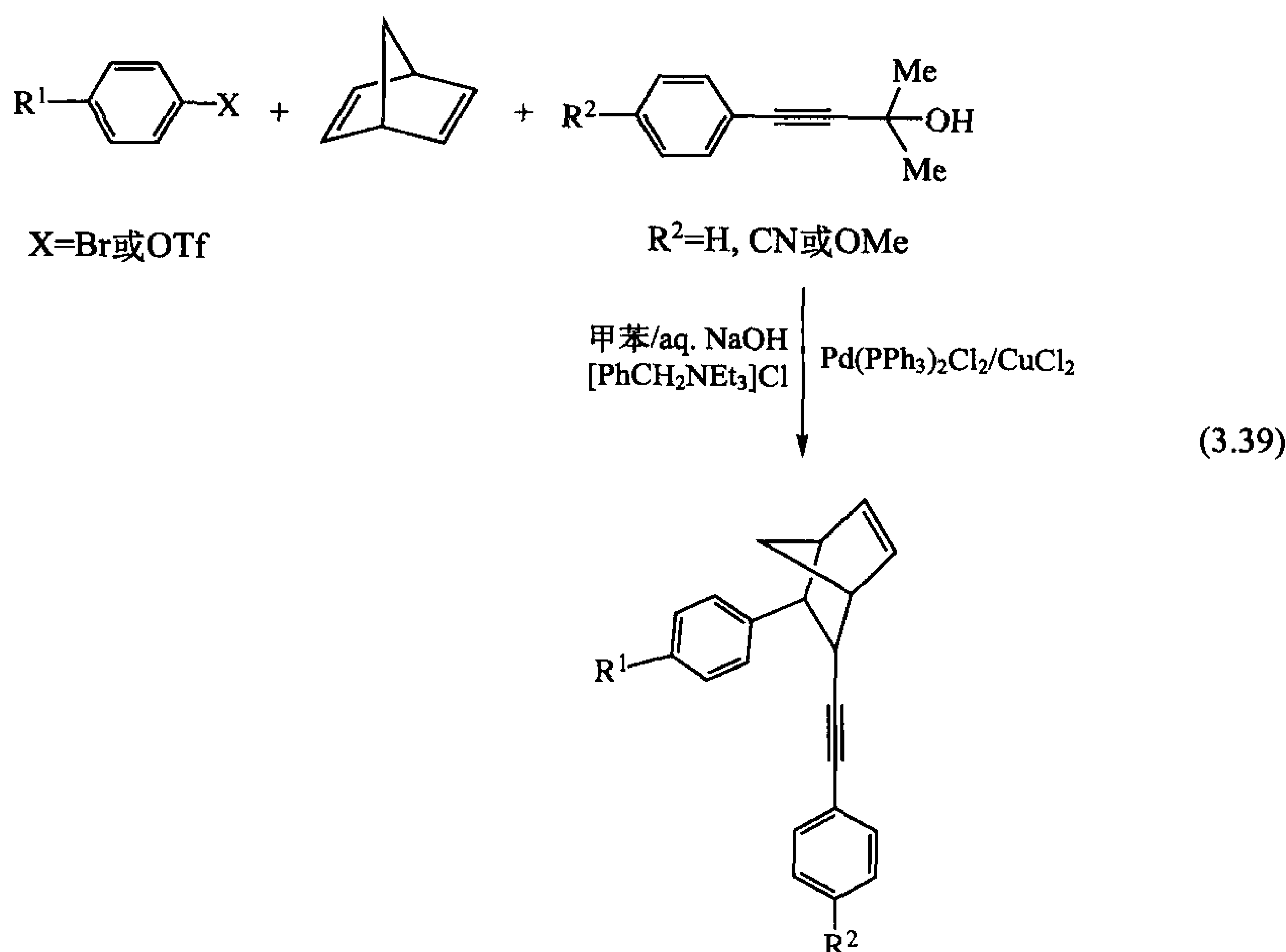


水相 Heck 偶联反应也可应用于未保护的支链糖的合成。在 DMF/H_2O（5∶1)的介质中，使用 $Pd(dba)_2$ 和 $P(o\text{-tol})_3$，Heck 反应能顺利进行给出偶联产物，产率高达 84%（反应式 3.38）[148]。

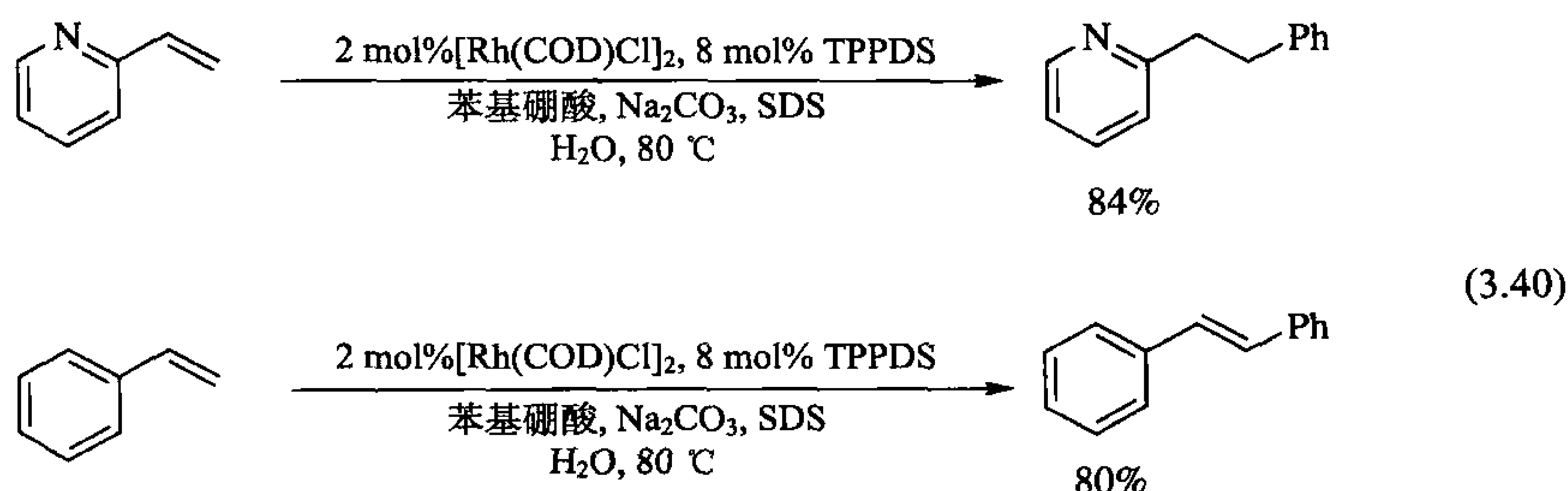


含有 m-胍离子基团的水溶性膦配体已被合成，并应用于水相 Heck 偶联反应[149]。高温似乎更有利于简单烯烃在水中的 Heck 类型偶联反应[150]。

近来，Pd/Cu 催化的芳基卤化物、降冰片二烯和炔醇的三组分偶联反应高产率地给出 2,3-二取代降冰片烯，反应条件是：在甲苯中，100 ℃下，使用 NaOH 水溶液和相转移催化剂（反应式 3.39）[151]。



除了 Heck 反应，其他过渡金属也被用于芳基烯烃的芳基化和乙烯基化反应。Lautens[152]以及 Genet[153]研究了采用铑催化剂，苯基硼酸与烯烃的水相偶联反应。研究发现，芳基的性质对加成反应产物有很大影响。在有催化量的[Rh(COD)Cl]（COD=环辛-1,5-二烯）存在时，结合使用 3 当量的 Na_2CO_3 和表面活性剂 SDS，若使用 N-杂芳基烯，生成加成-水解反应产物，而以苯乙烯衍生物为底物，在相同的条件下，则生成加成-消除反应产物（反应式 3.40）。



最近，Chang 报道了在 DME/H_2O (1∶1) 中，使用氧化铝负载的钌催化剂进行的以钌为基础的 Heck 类型反应[154]。

3.6.3 氢乙烯基化反应

过渡金属催化的烯烃同一和交叉加成反应为形成 C—C 键提供了另一条经济的途径。通过采用镍-膦、钯-膦或钌-膦络合物，这些反应能顺利进行，并生成乙烯基芳烃化合物，其中某些反应能在水介质中进行。采用碳水化合物衍生的配体，不对称氢乙烯基化反应可在水相条件下进行[156]。

3.6.4 与芳烃的反应

在有 Lewis 酸的条件下，富电子的芳烃能被加成到烯烃上生成 Friedel-Crafts 反应产物。这个课题将在关于芳香化合物的第 7 章中详细讨论。但是，令人感兴趣地注意到，在含有 H_2PtCl_6 的三氟乙酸水溶液中，苯乙烯与苯能直接芳基化，反应经过中间体 $PhPt(H_2O)Cl_4$，以 30%～50%的产率生成 *trans*-PhCH═CHR[157]。Ir(Ⅲ) 络合物能催化烯烃的氢苯基化反应[158]。

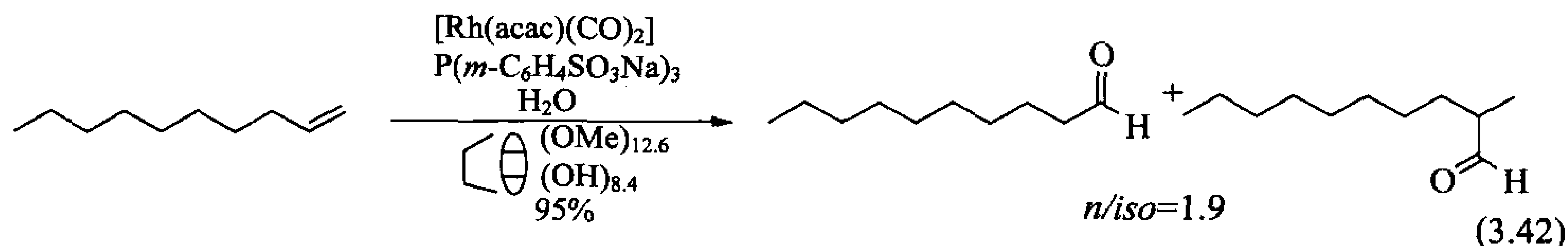
3.6.5 氢甲酰基化反应

氢甲酰基化反应是一个重要的已工业化的工艺过程，从烯烃、一氧化碳和氢气生成醛和醇（反应式 3.41）[159]。反应是在 1938 年被 Roelen[160]发现的，在有以钴为基础的催化剂存在时，检测到醛的生成。Ruhrchemie 和 Rhone-Poulene 在水介质中采用铑催化剂，共同努力对该反应做了重要的改进。同时，对相关的工艺过程又做了扩展研究[161]。Rh/TPPTS 催化剂被用于 *N*-烯丙基乙酰胺的氢甲酰基化反应，与在有机溶剂中 Rh/PPh_3 催化的反应相比，在水中反应的速度要快得多，选择性也高得多（> 99%）。在水中，90 ℃和 H_2/CO (50 bar) 气氛下，反应的周转频率（TOF）大于 10 700 h^{-1}。反应的区域选择性和反应条件的关系已被详细研究[162]。采用该方法，在使用过渡金属与水溶性膦配体结合的络合物，并使用水作为与氢甲酰基化反应不相混溶的溶剂的基础上，达到最后产物和催化剂的分离。起初，采用了水溶性的络合物 $[HRh(CO)(Ph_2PPhSO_3Na)_3]$[163]。但是，采用这个单磺化配体，可观察到某些铑流失到有机相中[164]。高水溶性的三磺化配体 $P(m\text{-}PhSO_3Na)_3$[165,166] 被发现具有优良的可循环性能。以此作催化剂，各种 1-烯烃可实现氢甲酰基化，反应有很高的线型选择性，生成相应的端基醛[167]。更有效的催化剂，包括采用其他磺化的膦配体也已有报道[168]。实例包括 $\{Rh_2(\mu\text{-}SR)_2(CO)_2[P(m\text{-}PhSO_3Na)_3]_2\}$[169]、$Ph_2PCH_2NMe_3^+$[170]、*p*-羧酸基苯基膦[171]和磺酸烷基化的三(2-吡啶基)膦[172]。



(3.41)

对于长链烯烃，氢甲酰基化反应在两相体系中一般进行得很慢，选择性也低，这是由于它在水中的溶解度很差。Monflier 最近报道，在没有有机溶剂的水介质中，加入部分甲基化的 *β*-环糊精，铑催化的壬-1-烯的氢甲酰基化反应有高达 100％的转化率和高达 95％的区域选择性（反应式 3. 42）[173]。



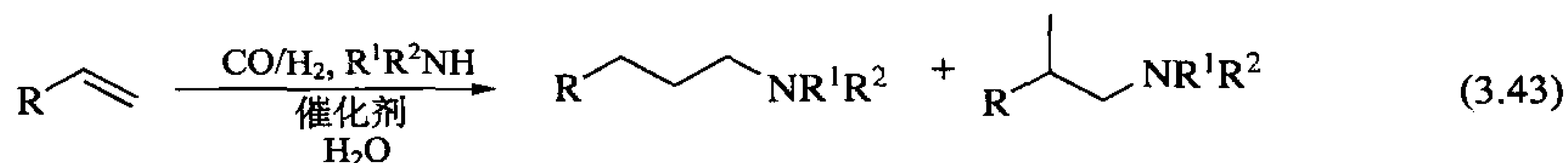
(3.42)

这些有趣的结果归因于形成烯/环糊精包结络合物以及化学修饰的环糊精在两相中的溶解性能。在此研究前，加入没有修饰的环糊精的情况已被 Jackson 研究过，但是，结果相当令人失望[174]。

在另一个有关氢甲酰基化反应的令人感兴趣的研究课题中，Davis 发展了负载水相（supported aqueous phase，SAP）催化剂的概念[175]。一个含有水溶性催化剂的水薄膜黏结到具有高表面积的硅胶上。反应在液-液表面上发生。应用 SAP 的催化过程，使用水溶性的催化剂［HRh(CO)(TPPTS)$_3$］，疏水性极强的烯烃，如辛烯或双环戊二烯，有可能实现氢甲酰基化。

含有 Pd，Ru，Co 或 Pt 的其他金属络合物也已有应用[176]。以甲酸甲酯代替一氧化碳和氢气也可进行氢甲酰基化反应[177]。

烯烃的氢氨甲基化反应给出 *n*-和 *iso*-脂肪胺，反应在高压釜中，CO/H$_2$ 气氛下进行，能被［Rh(COD)Cl］$_2$ 和［Ir(COD)Cl］$_2$ 催化，在氨水中结合使用 TPPTS 配体。*n*-和 *iso*-伯胺的比例从 96∶4 到 84∶16[178]。加入阳离子表面活性剂，十六烷基三甲基溴化铵（CTAB），在水/有机两相体系中，长链烯烃与二甲胺的催化氢氨甲基化反应能被水溶性的铑-膦络合物 RhCl(CO)(TPPTS)$_2$［TPPTS=P(*m*-C$_6$H$_4$SO$_3$Na)$_3$］催化（反应式 3. 43）。加入阳离子表面活性剂 CTAB 能加速反应，归因于有胶束效应产生[179]。

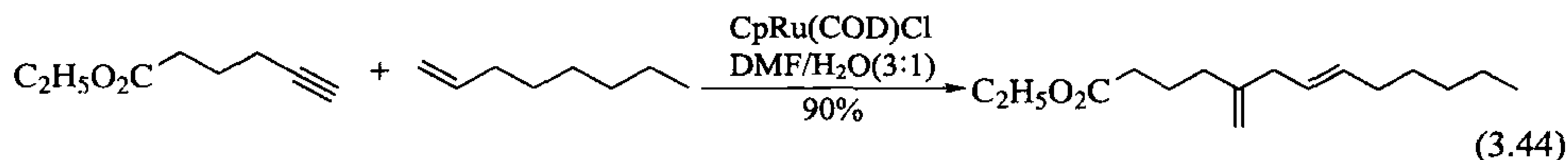


(3.43)

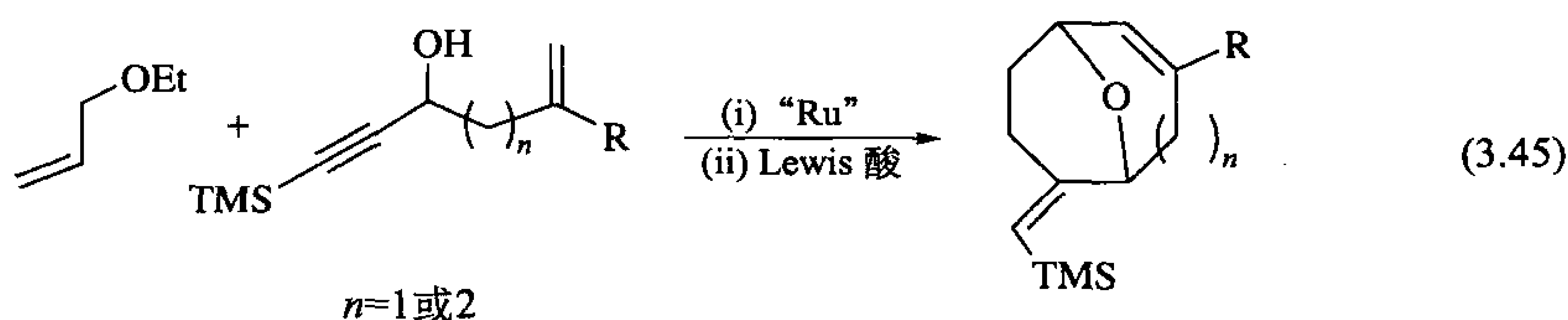
3. 6. 6 与炔烃的反应

在水介质中，采用钌催化剂可实现不活泼的炔加成到不活泼的烯的反应，生成 Alder-烯反应产物（反应式 3. 44）[180]。极性介质（DMF/H$_2$O=1∶1）有利于

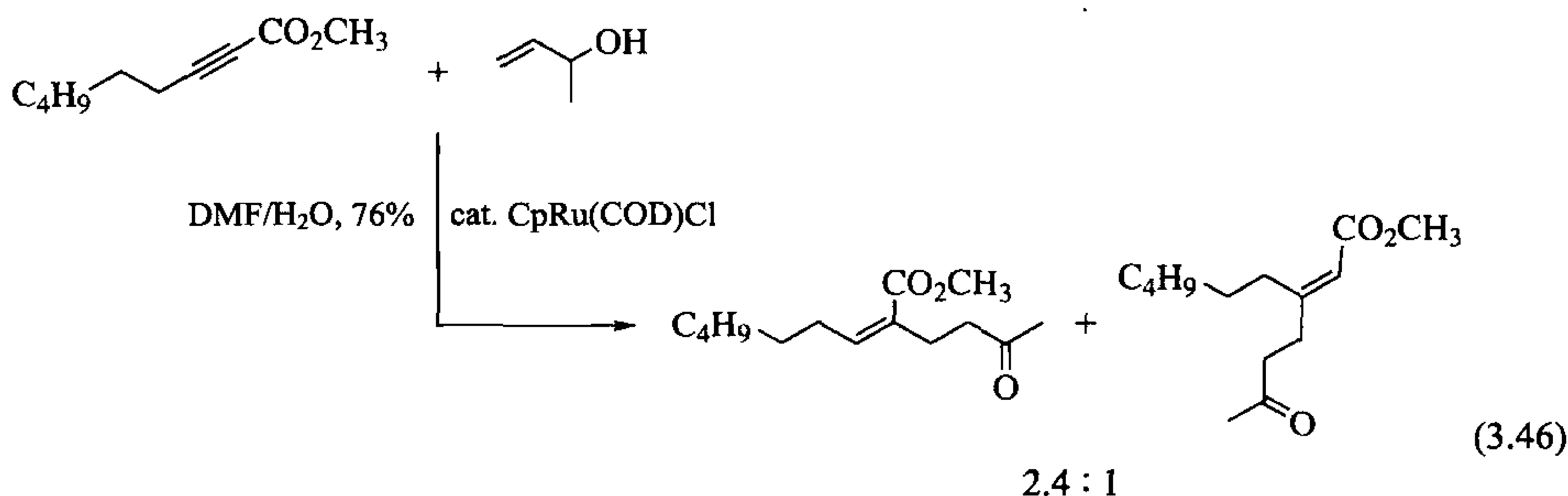
反应，也有益于选择性。反应可能经过非环钌中间体。



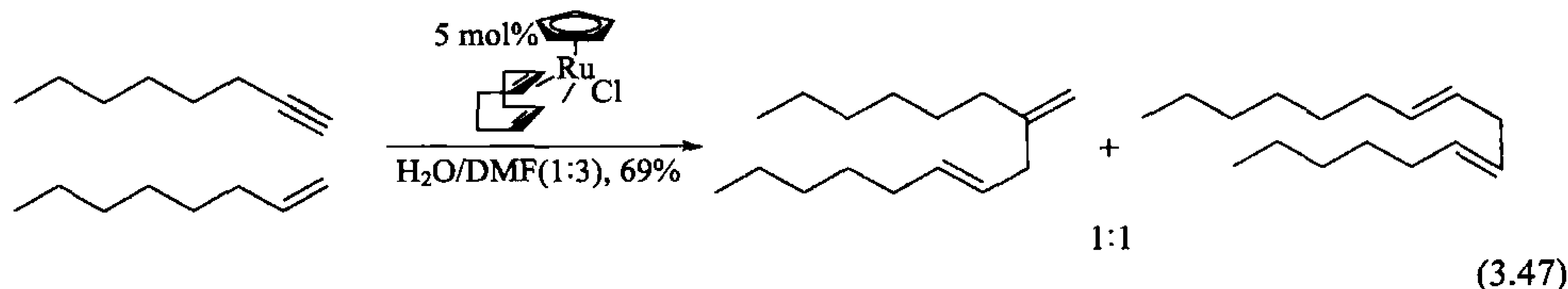
Mascareñas 发展了一个通过一系列钌催化的炔-烯偶联反应和 Lewis 酸催化的 Prins 反应合成 1,5-氧桥中等尺寸的碳环的方法（反应式 3.45）。钌催化的反应能在水介质（DMF/H_2O = 10∶1）中进行[181]。



Trost 和 Dixneuf 发展了水介质中烯丙基醇对炔烃的加成反应，生成 γ,δ-不饱和酮和醛（反应式 3.46）[182]。



其他的过渡金属也可被应用。例如，Trost[183] 报道，使用钌催化剂，在 DMF/水（3∶1）中，100 ℃下，加热 1-辛烯和 1-辛炔的混合物（1∶1），2 h 后生成相对应于烯对乙炔的加成反应的两个产物的混合物（1∶1）（反应式 3.47）。若反应混合物中有中等活泼的烯醇存在并不会干扰反应。



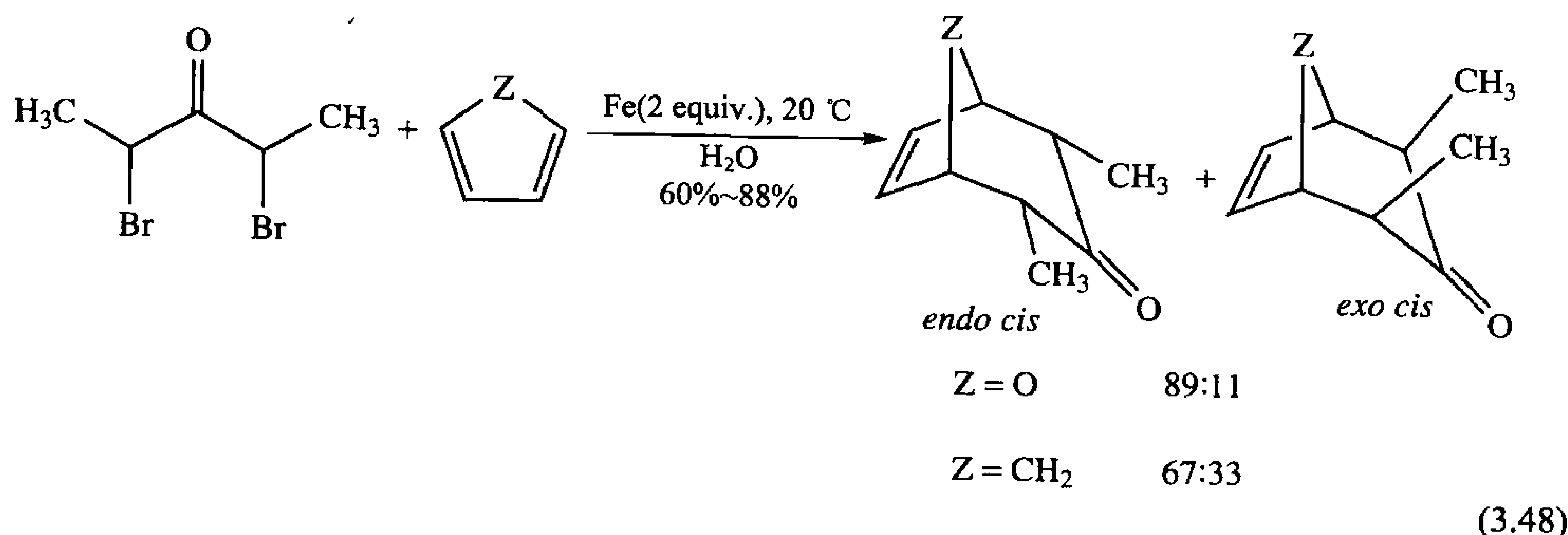
3.6.7 羰基化反应

已证明水溶性的双阳离子钯(Ⅱ)络合物 $\{[R_2P(CH_2)_3PR_2]Pd(NCMe)_2\}[BF_4]_2$ 对一氧化碳/乙烯共聚反应是高活性的，反应在两相（水/甲苯）条件下进行。有

乳化剂存在和以甲醇为活化剂，催化活性增加约 3 倍。更高级的烯烃也能被成功地引入到与 CO 的共聚以及与乙烯和 CO 的三元共聚反应中[184]。

3.6.8 烯烃的环加成反应

烯烃的热和光环加成反应将在关于周环反应的第 12 章中讨论。另一方面，过渡金属能有效地催化水中某些合成上有用的环加成反应。例如，Lubineau 及其合作者报道了通过铁或铜参与的 α,α-二溴酮与呋喃或环戊二烯的［4+3］环加成反应，或者有三乙胺时，α-氯代酮的环加成反应（反应式 3.48）[185]。



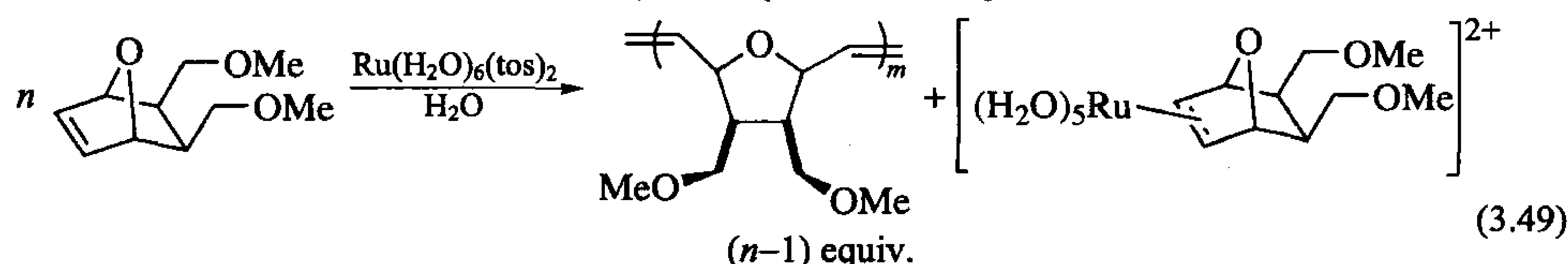
(3.48)

3.7 烯烃换位反应

在有机合成中，烯烃换位（metathesis，又称复分解）反应是形成不饱和 C—C 键的有用的工具[186]。应用最广泛的烯烃换位反应的催化剂包括：烷氧基亚氨基钼络合物（Schrock 催化剂）[187]和亚苄基钌络合物（Grubbs 催化剂）[188]。前者对空气和潮气敏感，且有另外的缺点，如对很多官能团和杂质不能相容；后者则增加了对水的相容性，很多反应能在水溶液中进行，而不会失去催化活性。水相烯烃的换位反应已在各种聚合物的合成中得到应用[189]。

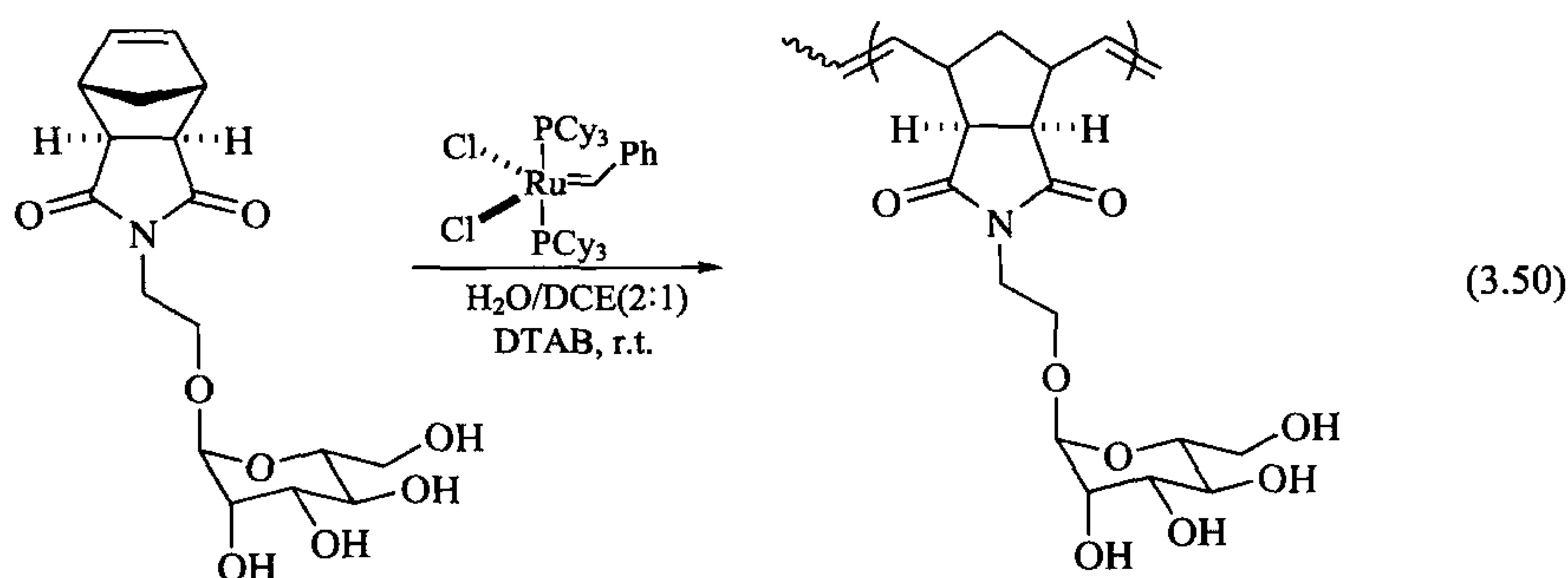
3.7.1 开环换位聚合反应

Grubbs 及其合作者发展了水中活性开环换位聚合（ring-opening metathesis polymerization，ROMP）反应[190]。该聚合反应已被应用于制备各种材料，如牙医产品[191]。Novak 和 Grubbs 报道了用 $Rh(H_2O)_6(tos)_2$ 引发的 7-氧杂降冰片烯衍生物的水相开环换位聚合反应（反应式 3.49）[192]。



(3.49)

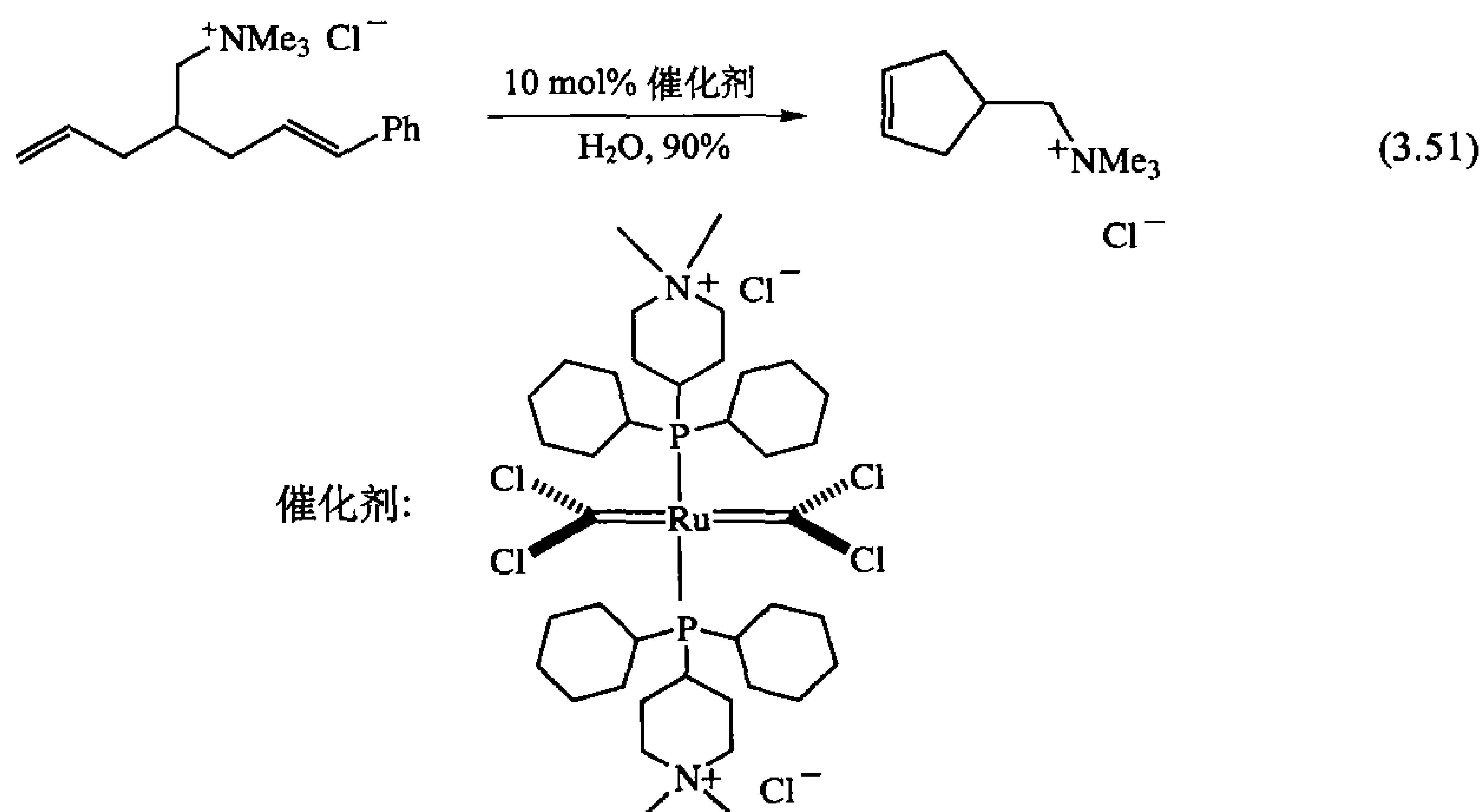
与在有机溶剂中进行的同一反应相比，水相反应的引发时间大大缩短。聚合反应后，含催化剂的水溶液不仅可被再利用，而且在后续的聚合反应中活性会变得更高。在有阴离子表面活性剂的水介质中，使用某些结构明确的钌卡宾络合物，活性 ROMP 被用于制备聚合物胶乳[193]。近期的发展包括新型水溶性烷亚基钌催化剂的合成及其在水相换位反应中的应用[194]。酸的加入使聚合反应的速率比无酸条件下快达 10 倍。Kiessling 扩展了水相烷亚基钌催化的 ROMP，给出新型的、有生物活性的新乙二醇聚合物（neoglycopolymer）（反应式 3.50）[195]。



(3.50)

3.7.2 环合换位反应

为制备聚合物，ROMP 是一个重要的方法，而对构建中等和大环化合物，环合换位（ring-closing metathesis，RCM）反应则是重要的方法。水相条件下，采用 Grubbs 催化剂进行的环合换位反应在合成上已被广泛应用。对于许多与生物有关的底物，采用水相 RCM 反应能使这些分子保留所具有的重要而更高级的结构[196]。例如，σ,ω-二烯的 RCM 反应能在水介质中顺利进行（反应式 3.51）。



(3.51)

最近，新型换位反应催化剂，带有立体大位阻和富电子的膦配体的钌-烷亚基络合物，已被合成并应用于水相 RCM 反应（图 3.5）[197]。该催化剂能溶于几乎任一溶剂（如甲醇、甲醇/水、二氯甲烷、苯），而仍能催化 RCM 反应。

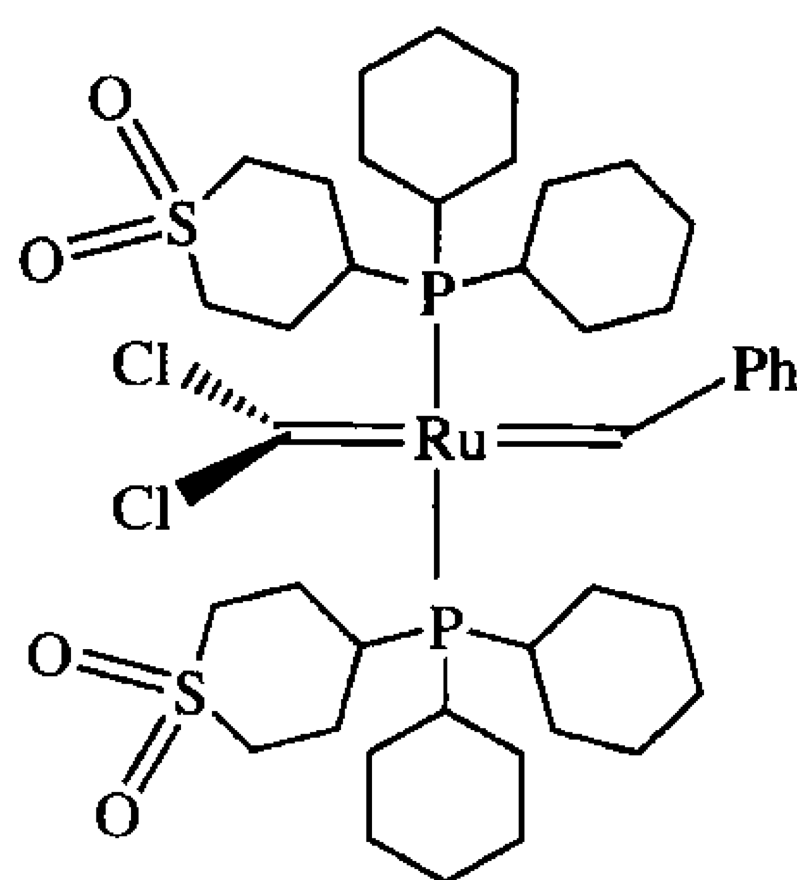
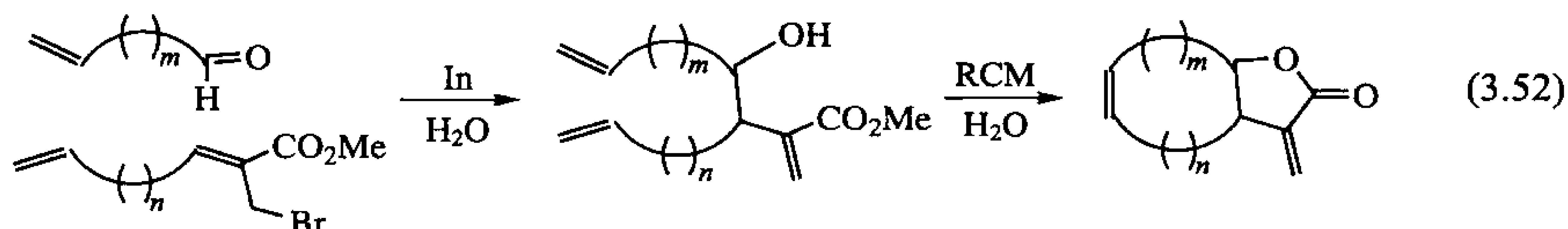


图 3.5　新型换位反应催化剂示例

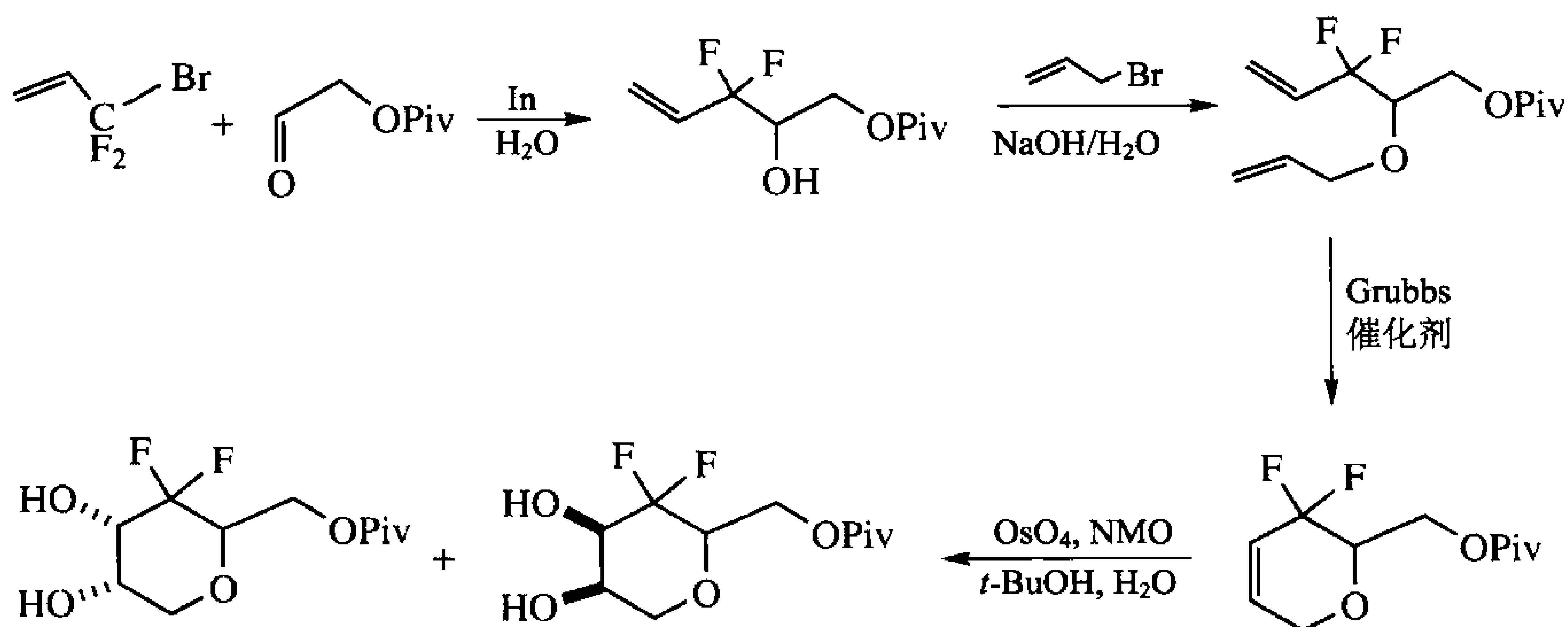
合成顺式或反式并大环的 α-亚甲基-γ-内酯的通用方法也已见报道。该方法的原料是具有相同或不同链长的两个不饱和醛。在合成的初始阶段，其中的一个醛通过 Baylis-Hillman 反应转化成官能化的烯丙基溴。接着采用铟粉作为参与试剂，在水溶液中完成两个砌块的并合。一旦内酯环被接枝后，通过应用环合换位反应即可生成最终的产物（反应式 3.52）。围绕这最后一步反应的中心问题是侧链所处的立体化学、环张力导致的结果和双键位置对环合反应效率的影响[198]。



(3.52)

通过采用直接的序列反应，包括水中铟参与的 1-溴-1,1-二氟丙烯的二氟烯丙基化反应，接着是在二氯甲烷中的环合换位反应，4-脱氧-4,4-二氟-乙二醇吡喃被首次合成（图示 3.10）。探索了基团保护的两个策略，一个是在整个反应序列中保护 C6 的一级羟基，而第二个策略是试图在 RCM 后和双羟基化反应前脱保护。苄醚可在第一个策略中起作用，而三甲基乙酰基对第二个策略是有效的。通过糖苷的 C—O 键的取向，双羟基化反应是高度立体选择性和立体控制的[199]。

关于键合到亲水固体支载剂上的无膦烷亚基铑的合成及在质子性溶剂中的烯烃换位反应的活性已有报道。这一异相催化剂在甲醇和水中均能有效地促进关环和交叉换位反应[200]。该催化剂催化烯丙基醇在 D_2O 中的交叉换位反应给出 80%的 $HOCH_2CH=CHCH_2OH$。

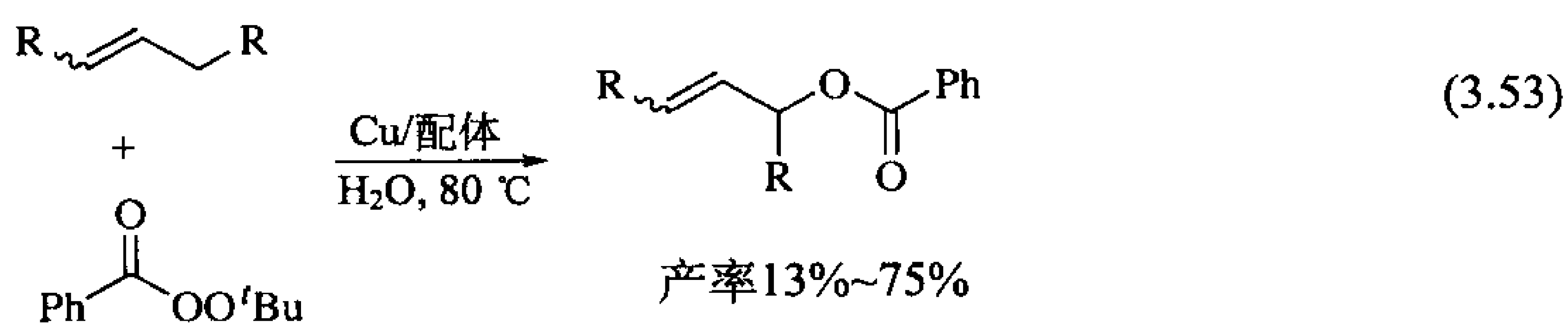


图示 3.10

3.8 烯丙基C—H键的反应

3.8.1 烯丙基氧化反应

2002年，Muzart等报道了烯烃与有机过氧化酯在水中高效进行的烯丙基氧化反应，即Kharasch-Sosnovsky反应。反应包括结合使用亲水的氮-给体配体（图3.6）和$Cu(MeCN)_4BF_4$，同时采用过苯甲酸叔丁基酯为氧化剂（反应式3.53）。水溶性的催化体系是可回收的[201]。在同一水相条件中，环己烯的氧化反应可重复四次而不降低产率。采用水溶性配体也能避免铜络合物流失到有机相中，从而使催化剂能有效地循环使用。



(3.53)

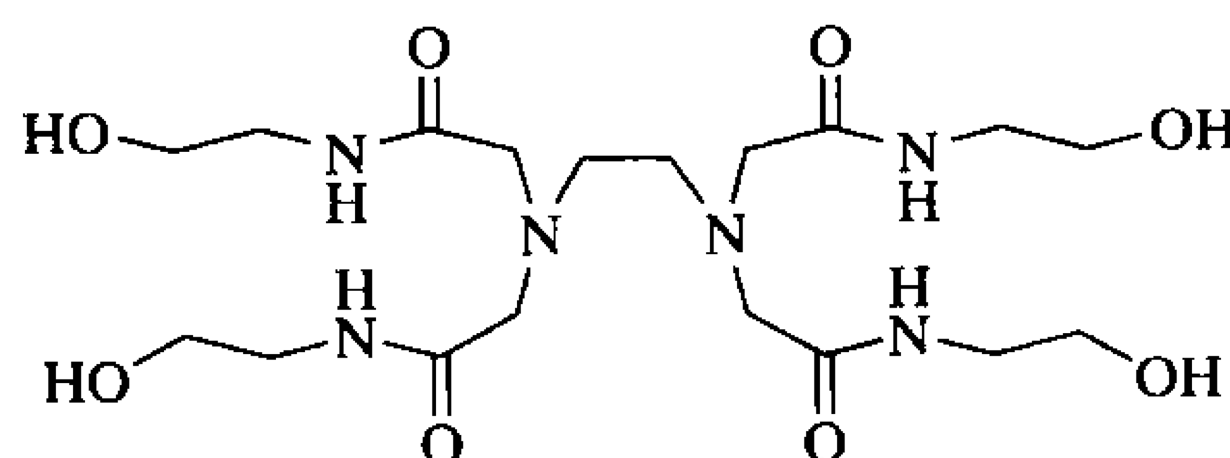
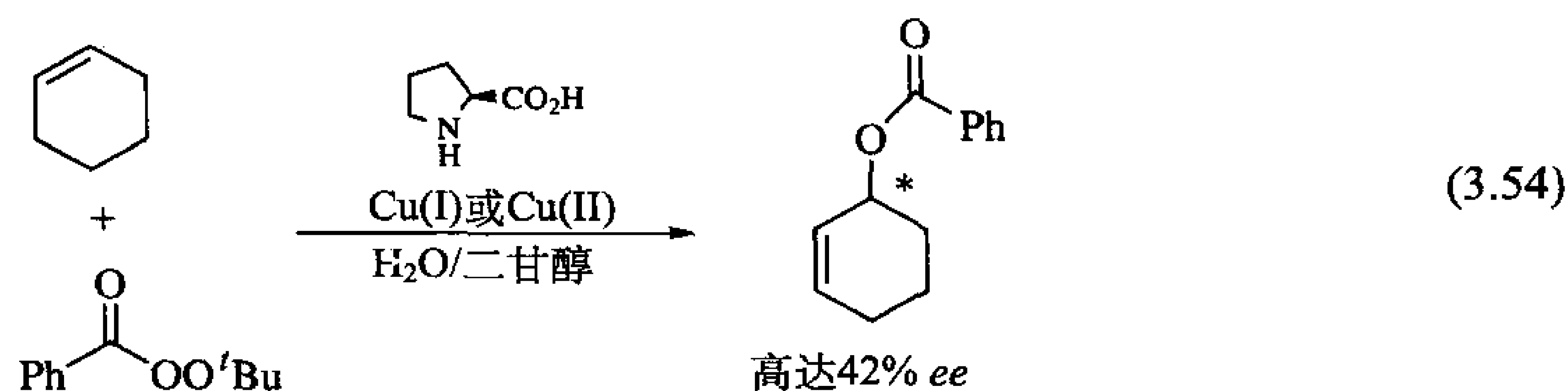


图 3.6 亲水的氮-给体配体结构式

接着，在两相介质（水+二甘醇）中采用氨基酸和铜络合物的混合物进行不对称反应[202]（反应式3.54）。当反应在氩气气氛下进行时，催化剂的

回收也是可能的。但是，对映体过量一次比一次有少许降低，而产率不受影响。为在室温下进行反应，有必要采用二甘醇，而没有二甘醇反应不发生。

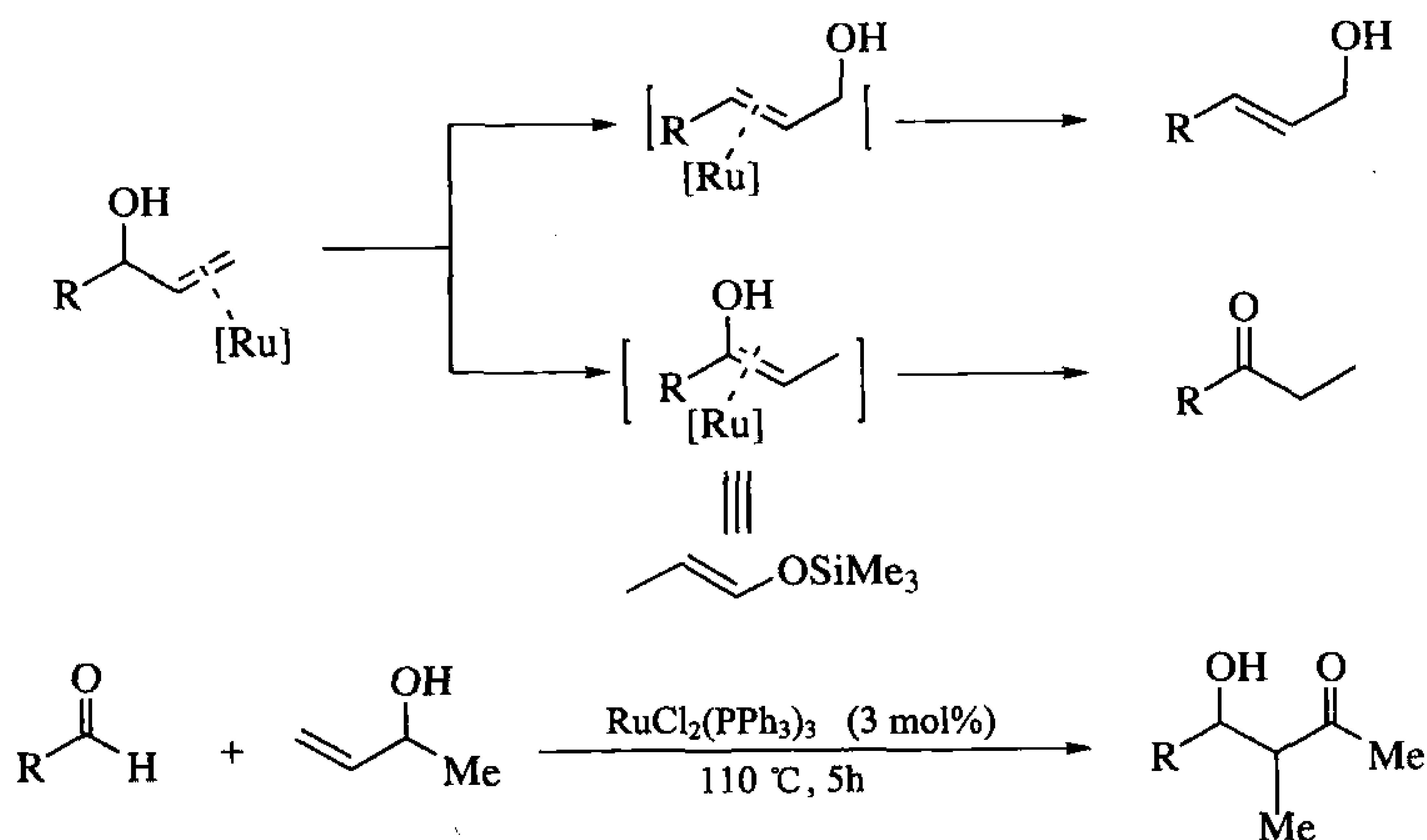


(3.54)

3.8.2　形成 C—C 键的反应

烯烃的烯丙基位与羰基或亚胺亲电试剂的反应是著名的 Prins 反应，已在以前的章节（3.2.9）中讨论过。关于类似的 Alder-烯类型反应（Prins 反应）的更多实例将在第 8 章中讨论。

在有关烯烃异构化反应的 3.5 节中已提及，Li 及其合作者报道了水中烯丙醇官能团在 $RuCl_2(PPh_3)_3$ 催化下的迁移反应（反应式 3.35）[140]。由于反应经过烯醇中间体，这样，烯丙基醇能被认为是烯醇的等价体[203]。通过烯丙基醇与醛的反应，这个方法已被发展到羟醛缩合反应中（图示 3.11）[204]。$In(OAc)_3$ 的加入促进了 α-乙烯基苄基醇与醛的羟醛缩合反应[205]。



图示 3.11

参考文献

1. Quinn, P. J., Joó, F., Vigh, L., *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **1989**, *53*, 71.
2. Spencer, M. S., Dowden, D. A. U.S. Patent 3 009 969 (1961); Kwiatek, J., Madok, I. L., Syeler, J. K., *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 304; Joo, F., Beck, M. T., *React. Kinet. Catal. Lett.* **1975**, 2, 257; Tyurenkova, O. A., *Zhurnal Fizicheskoi Khimii* **1969**, *43*, 2088.
3. Dror, Y., Manassen, J., *J. Mol. Catal.* **1977**, *2*, 219.
4. Borowski, A. F., Cole-Hamilton, D. J., Wilkinson, G., *Nouv. J. Chim.* **1978**, *2*, 137.
5. Larpent, C., Dabard, R., Patin, H., *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2507.
6. Larpent, C., Patin, H., *J. Organomet. Chem.* **1987**, *335*, C13.
7. Grosselin, J. M., Mercier, C., Allmang, G., Grass, F., *Organometallics* **1991**, *10*, 2126.
8. Smith, R. T., Ungar, R. K., Sanderson, L. J., Baird, M. C., *Organometallics*, **1983**, *2*, 1138.
9. Okano, T., Kaji, M., Isotani, S., Kiji, J., *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5547; Kotzabasakis, V., Georgopoulou, E., Pitsikalis, M., Hadjichristidis, N., Papadogianakis, G., *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *231*, 93.
10. Parmar, D. U., Bhatt, S. D., Bajaj, H. C., Jasra, R. V., *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *202*, 9.
11. Ellis, D. J., Dyson, P. J., Parker, D. G., Welton, T., *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *150*, 71.
12. Makihara, N., Ogo, S., Watanabe, Y., *Organometallics* **2001**, *20*, 497.
13. Kovacs, J., Todd, T. D., Reibenspies, J. H., Joo, F., Darensbourg, D. J., *Organometallics* **2000**, *19*, 3963.
14. Nakao, R., Rhee, H., Uozumi, Y., *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 163.
15. Jennings, J. M., Bryson, T. A., Gibson, J. M., *Green Chemistry* **2000**, *2*, 87.
16. Niu, Y., Yeung, L. K., Crooks, R. M., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6840.
17. Ohde, M., Ohde, H., Wai, C. M., *Langmuir* **2005**, *21*, 1738.
18. Tour, J. M., Pendalwar, S. L., *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4719; Tour, J. M., Cooper, J. P., Pendalwar, S. L., *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3452.
19. Acharya, D., Das, M. N., *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2828.
20. Worley, R., *School Science Review* **1986**, *68*, 74.
21. Shkaraputa, L. N., Kononov, A. V., Tishchenko, L. A., *Neftepererabotka Neftekhimiya (Kiev)* **1991**, *41*, 67.
22. De la Mare, P. B. D., Galandauer, S., *J. Chem. Soc.* **1958**, 36.
23. Groszkowski, S., Sienkiewicz, J., *Roczniki Chemii* **1971**, *45*, 1779.
24. Jereb, M., Zupan, M., Stavber, S., *Green Chemistry* **2005**, *7*, 100.

25. Burkhardt, G. N., Cocker, W., *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas Belg.* **1931**, *50*, 837.
26. Sherrill, M. L., Mayer, K. E., Walter, G. F., *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 926; Michael, A., Weiner, N., *J. Org. Chem.* **1940**, *5*, 389.
27. Levy, J. B., Taft, R. W. Jr., Hammett, L. P., *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 1253.
28. Seitz, H., *Prax. Naturwiss. Chem.* **1984**, *33*, 40.
29. For a review, see: Kuhara, T., Kimura, M., Kawai, T., Xu, Z., Nakato, T., *Catalysis Today*, **1998**, *45*, 73; Okuhara, T., Kimura, M., Nakato, T., *Chem. Lett.* **1997**, 839.
30. Jensen, C. M., Trogler, W. C., *Science*, **1986**, *233*, 1069.
31. Shimizu, K., Takahashi, K., Ikushima, Y., *AIChE Annual Meeting, Conference Proceedings*, **2004**, 545E/1.
32. Jia, B., Yang, X., Huang, M.-Y., Jiang, Y.-Y., *React. Funct.Polym.* **2003**, *57*, 163.
33. Brown, H. C., Hammar, W. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1524.
34. Abreu, A. R., Costa, I., Rosa, C., Ferreira, L. M., Lourenco, A., Santos, P., *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11986.
35. Uemura, S., Fukuzawa, S., Toshimitsu, A., *J. Organomet. Chem.* **1983**, *250*, 203.
36. Meunier, B., *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1411.
37. Bernadou, J., Fabiano, A. S., Robert, A., Meunier, B., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9375.
38. Pasc-Banu, A., Sugisaki, C., Gharsa, T., Marty, J.-D., Gascon, I., Kraemer, M., Pozzi, G., Desbat, B., Quici, S., Rico-Lattes, I., Mingotaud, C., *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6032.
39. Venturello, C., Alneri, E., Ricci, M., *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3831.
40. Sato, K., Aoki, M., Ogawa, M., Hashimoto, T., Noyori, R., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8310.
41. Yao, H. R., Richardson, D. E., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3220.
42. Lane, B. S., Burgess, K., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2933.
43. Wei, M., Musie, G. T., Busch, D. H., Subramaniam, B., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2513; Busch, D. H., *Ind. Eng. Chem. Res.* **2003**, *42*, 6505.
44. Masuyama, A., Fukuoka, K., Katsuyama, N., Nojima, M., *Langmuir* **2004**, *20*, 82.
45. Tong, K.-H., Wong, K.-Y., Chan, T. H., *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6009.
46. Neumann, R., Wang, T.-J., *Chem. Comm.* **1997**, 1915.
47. Fringuelli, F., Germani, R., Pizzo, F., Savelli, G., *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1427.

48. Fringuelli, F., Germani, R., Pizzo, F., Santinelli, F., Savelli, G., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1198.
49. Berti, G., in *Topics in Stereochemistry*, Allinger, N. L., Eliel, E. L., eds., Vol 7, 93.
50. Kirshenbaum, K. S., Sharpless, K. B., *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1979.
51. Torii, S., Uneyama, K., Tanaka, H., Yamanaka, T., Yasuda, T., Ono, M., Kohmoto, Y., *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3312.
52. Masuyama, A., Yamaguchi, T., Abe, M., Nojima, M., *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 213.
53. (a) Curci, R., Fiorentino, M., Serio, M. R., *Chem. Comm.* **1984**, 155. (b) Curci, R., D'Accolti, L., Fiorentino, M., Rosa, A., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5831.
54. Shi, Y., *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 488.
55. Yang, D., *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 497.
56. Gunstone, F. D., *Adv. Org. Chem.* **1960**, *1*, 103.
57. Hofmann, K. A., *Ber.* **1912**, *45*, 3329; Grieco, P. A., Ohfune, Y., Yokoyama, Y., Owens, W., *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4749.
58. Milas, N. A., Sussman, S., *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1302; Daniels, R., Fischer, J. L., *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 320.
59. Mugdan, M., Young, D. P., *J. Chem. Soc.* **1949**, 2988.
60. Sharpless, K. B., Akashi, K., *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1986.
61. Van Rheenen, V., Kelly, R. C., Cha, D. Y., *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1973.
62. Lee, D. G., *The Oxidation of Organic Compounds by Permanganate Ion and Hexavalent Chromium*. Open Court, La Salle, Illinois, 1980.
63. Mailhot, G., Pilichowski, J. F., Bolte, M., *New J. Chem.* **1995**, *19*, 91.
64. Minato, M., Yamamoto, K., Tsuji, J., *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 766.
65. Mugdan, M., Young, D. P., *J. Chem. Soc.* **1949**, 2988.
66. For reviews, see: Kolb, H. C., Van Nieuwenhze, M. S., Sharpless, K. B., *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483.
67. Hanessian, S., Meffre, P., Girard, M., Beaudoin, S., Sanceau, J. Y., Bennani, Y., *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1991; Corey, E. J., Jardine, P. D., Virgil, S., Yuen, P. W., Connell, R. D., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9243; Tomioka, K., Nakajima, M., Koga, K., *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6213; Tokles, M., Snyder, J. K., *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3951; Yamada, T., Narasaka, K. *Chem. Lett.* **1986**, 131.
68. Hentges, S. G., Sharpless, K. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4263; Oishi, T., Hirama, M., *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 639; Imada, Y., Saito, T., Kawakami, T., Murahashi, S. I., *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5081.
69. Kwong, H. L., Sorato, C., Ogino, Y., Chen, H., Sharpless, K. B., *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2999.
70. Gobel, T., Sharpless, K. B., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1329.

71. Crispino, G. A., Jeong, K. S., Kolb, H. C., Wang, Z. M., Xu, D., Sharpless, K. B., *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 844.
72. Kolb, H. C., Andersson, P. C., Sharpless, K. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1278.
73. Hale, K. J., Manaviazar, S., Peak, S. A., *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 425.
74. Abedel-Rahman, H., Adams, J. P., Boyes, A. L., Kelly, M. J., Mansfield, D. J., Procopiou, P. A., Roberts, S. M., Slee, D. H., Sidebottom, P. J., Sik, V., Watson, N. S., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1841.
75. Huang, J., Corey, E. J., *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3455.
76. Sharpless, K. B., Chong, A. O., Oshima, K., *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 177.
77. Bäckvall, J. E., *Tetrahedron Lett.* **1975**, *26*, 2225.
78. Hentges, S. G., Sharpless, K. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4263; Rubinstein, H., Svendsen, J. S., *Acta Chem. Scand.* **1994**, *48*, 439.
79. Li, G., Chang, H. T., Sharpless, K. B., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 451.
80. Phillips, F. C., *Am. Chem. J.* **1894**, *16*, 255.
81. Anderson, J. S., *J. Chem. Soc.* **1934**, 971.
82. Smidt, J., Hafner, W., Jira, R., Sedlmeier, J., Sieber, R., Ruttinger, R., Kojer, H., *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 176; **1962**, *74*, 93.
83. Henry, P. M., *Adv. Organomet. Chem.* **1975**, *13*, 363.
84. Bäckvall, J. E., Åkermark, B., Lijunggren, S. O., *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2411.
85. Stille, J. K., Divakaruni, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1303.
86. Nagashima, H., Sakai, K., Tsuji, J., *Chem. Lett.* **1982**, 859.
87. Tsuji, J., Shimizu, I., Suzuki, H., Naito, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5070.
88. Labinger, J. A., Herring, A. M., Bercaw, J. E., *J. Am. chem. Soc.* **1990**, *112*, 5628.
89. Luinstra, G. A., Labinger, J. A., Bercaw, J. E., *J. Am. chem. Soc.* **1993**, *115*, 3004.
90. For some general reviews, see: Bailey, P. S., *Chem. Rev.* **1958**, *58*, 925; Criegee, R., *Rec. Chem. Progr.* **1957**, *18*, 111.
91. Fremery, M. I., Fields, E. K., *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2537.
92. Chan, T. H., Lee, M.-C., *J. Org.Chem.* **1995**, *60*, 4228.
93. Dowideit, P., von Sonntag, C., *Envir. Sci. Technol.* **1998**, *32*, 1112.
94. Ishizaki, K., Shinriki, N., Ikehata, A., Ueda, T., *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 868.
95. Matsui, M., Nakazumi, H., Kamiya, K., Yatome, C., Shibata, K., Muramatsu, H., *Chem. Lett.* **1989**, 723.

96. John, T. B., Flint, R. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 1082; Kolonko, K. J., Shapiro, R. H., Barkley, R. M., Sievers, R. E., *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3769.
97. Baeumer, U.-St., Schaefer, H. J., *J. Appl. Electrochem.* **2005**, *35*, 1283.
98. Poklukar, N., Mittelbach, M., *Monat. Chem.* **1991**, *122*, 719; Fremery, M. I., Fields, E. K., *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2537.
99. Fields, E. K., *Adv. Chem. Ser.* **1965**, No. 51, 99.
100. DeLong, M., McCorkle, R., Fuentes, G., *Abstracts of Papers*, 221st ACS National Meeting, San Diego, CA, April 1–5, 2001, ORGN-502.
101. Cainelli, G., Contento, M., Manescalchi, F., Plessi, L., *Synthesis* **1989**, 47.
102. Coleman, J. E., Swern, D., *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1958**, *35*, 675.
103. Lemieux, R. U., Von Rudloff, E., *Can. J. Chem.* **1955**, *33*, 1701.
104. Cornely, J., Ham, L. M. S., Meade, D. E., Dragojlovic, V., *Green Chemistry* **2003**, *5*, 34.
105. Xing, D., Guan, B., Cai, G., Fang, Z., Yang, L., Shi, Z., *Org. Lett.* **2006**, *8*, 693.
106. An, J. M., Yang, S. J., Yi, S.-Y., Jhon, G.-J., Nam, W., *Bull. Kor. Chem. Soc.* **1997**, *18*, 117.
107. For a review, see: Kazansky, V. B., *Catal. Today* **2002**, *73*, 127.
108. Prins, H. J., *Chem. Weekbl.* **1919**, *16*, 1072; for a review, see: Adams, D. R., Bhatnagar, S. P., *Synthesis*, **1977**, 661.
109. Stapp, P. R., *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2419.
110. Keh, C. C. K., Namboodiri, V. V., Varma, R. S., Li, C.-J., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4993.
111. Keh, C. C. K., Li, C.-J., *Green Chemistry*, **2003**, *5*, 80.
112. Cho, Y. S., Kim, H. Y., Cha, J. H., Pae, A. N., Koh, H. Y., Choi, J. H., Chang, M. H., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2025.
113. Aubele, D. L., Lee, C. A., Floreancig, P. E., *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4521.
114. Agami, C., Couty, F., Poursoulis, M., Vaissermann, J., *Tetrahedron* **1992**, *48*, 431.
115. Takebayashi, M., Shingaki, T., *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1953**, *26* 137; Qiu, J., Charleux, B., Matyjaszewski, K., *Polimery*, **2001**, *46*, 663; Qiu, J., Charleux, B., Matyjaszewski, K., *Polimery*, **2001**, *46*, 575.
116. For examples, see: Schornick, G., Kistenmacher, A., Ritter, H., Jeromin, J., Noll, O., Born, M. (BASF A. G., Germany), Ger. Offen. (1997), 7 pp. Appl. DE 95–19533269 19950908; Abusleme, J. A., Guarda, P. A., De Pasquale, R. J. (Ausimont S.p.A., Italy), Eur. Pat. Appl. (1995), 10 pp. Appl. EP 94–116994 19941027; Takehisa, M., Senrui, S. (Japan Atomic Energy Research Institute), U.S. (1973), 4 pp. Appl. US 70–36682 19700512.
117. Opstal, T., Verpoort, F., *New J. Chem.* **2003**, *27*, 257.

118. Yorimitsu, H., Wakabayashi, K., Shinokubo, H., Oshima, K., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 519; Yorimitsu, H., Wakabayashi, K., Shinokubo, H., Oshima, K., *Bull. Chem. Soc. Jpn* **2001**, *74*, 1963.
119. Sanchez, V., Greiner, J., *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2931; Huang, B., Liu, J., *Chin. J. Chem.* **1990**, *4*, 358; Huang, W., Zhuang, J., *Chin. J. Chem.* **1991**, *9*, 270.
120. Broxterman, Q. B., Kaptein, B., Kamphuis, J., Schoemaker, H. E., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6286.
121. Yorimitsu, H., Nakamura, T., Shinokubo, H., Oshima, K., Omoto, K., Fujimoto, H., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11041.
122. Yoshifuji, M., Tagawa, J., Inamoto, N., *Tetrahedron Lett.* **1979**, *26*, 2415; Bethell, D., Newall, A. R., Stevens, G., Whittaker, D., *J. Chem. Soc. B: Phys. Org.* **1969**, *6*, 749.
123. Keilbaugh, S. A., Thornton, E. R., *Biochemistry* **1983**, *22*, 5063; Regitz, M., Rueter, J., *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 3877; Zeller, K. P., *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 827; Sanger, M., Borle, F., Heller, M., Sigrist, H., *Bioconj. Chem.* **1992**, *3*, 308.
124. For an example, see: Dehmlow, E. V., Lissel, M., *Tetrahedron Lett.* **1976**, *21*, 1783.
125. Amyes, T. L., Diver, S. T., Richard, J. P., Rivas, F. M., Toth, K., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4366.
126. Grabner, G., Richard, C., Koehler, G., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11470; Liu, M. T. H., Romashin, Y. N., Bonneau, R., *Int. J. Chem. Kinet.* **1994**, 26, 1179; Durand, A.-P., Brown, R. G., Worrall, D., Wilkinson, F., *J. Photochem. Photobio., A: Chem.* **1996**, *96*, 35; Bonnichon, F., Grabner, G., Guyot, G., Richard, C., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2: Phys. Org. Chem.* **1999**, 1203; Chiang, Y., Kresge, A. J., Schepp, N. P., Xie, R.-Q., *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1175; Othmen, K., Boule, P., Szczepanik, B., Rotkiewicz, K., Grabner, G., *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 9525.
127. Fedurco, M., Sartoretti, C. J., Augustynski, J., *Langmuir* **2001**, *17*, 2380.
128. Gonzalez, C., Restrepo-Cossio, A., Marquez, M., Wiberg, K. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5408.
129. Pliego, J. R. Jr., De Almeida, W. B., *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12410.
130. Bernasconi, C. F, Ruddat, V., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14968 and refs cited therein.
131. Ciardi, C., Reginato, G., Gonsalvi, L., de Rios, I., Romerosa, A., Peruzzini, M., *Organometallics* **2004**, *23*, 2020; Saoud, M., Romerosa, A., Peruzzini, M., *Organometallics* **2000**, *19*, 4005.
132. *Handbook of Metathesis*, Grubbs, R. H., ed. John Wiley & Sons, New York, 2003.
133. Chen, J., Li, D., Yu, Y., Jin, Z., Zhou, Q., Wei, G., *Organometallics* **1993**, *12*, 3885.

134. For a representative review, see: Gstöttmayr, C. W. K., Böhm, V. P. W., Herdtweck, E., Grosche, M., Herrmann, W. A., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1363.

135. Iwasa, S., Takezawa, F., Tuchiya, Y., Nishiyama, H., *Chem. Commun.* **2001**, 59; Wurz, R. P., Charette, A. B., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4531.

136. Dehmlow, E. V., *Tetrahedron* **1971**, *27*, 4071.

137. McQuillin, F. J., Parker, D. G., Stephenson, G. R., *Transition Metal Organometallics for Organic Synthesis.* Cambridge Press, 1991; Crabtree, R. H., *The Organometallic Chemistry of Transition Metals*, 2nd ed. John Wiley & Sons, New York, 1994.

138. McGrath, D. V., Grubbs, R. H., *Organometallics*, **1994**, *13*, 224.

139. See Ref. 203; see also: Cadierno, V., Garcia-Garrido, S. E., Gimeno, J., *Chem. Commun.* **2004**, 232.

140. Bricout, H., Mortreux, A., Monflier, E., *J. Organomet. Chem.* **1998**, *553*, 469.

141. For an example, see: Huttel, R., Bechter, M., *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 456.

142. For reviews, see: (a) Mecking, S., Held, A., Bauers, F. M., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 544. (b) Mulhaupt, R., *Macromol. Chem. Phys.* **2003**, *204*, 289. (c) Göttker-Schentmann, I., Korthals, B., Mecking, S., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7708.

143. For reviews, see: Heck, R. F., *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 146.

144. Reardon, P., Metts, S., Crittendon, C., Daugherity, P., Parsons, E. J., *Organometallics*, **1995**, *14*, 3810.

145. Diminnie, J., Metts, S., Parsons, E. J., *Organometallics* **1995**, *14*, 4023.

146. Kikukawa, K., Nagira, K., Wada, F., Matsuda, T., *Tetrahedron* **1981**, *37*, 31.

147. Yokoyama, Y., Hikawa, H., Mitsuhashi, M., Uyama, A., Murakami, Y., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7803.

148. Hayashi, M., Amano, K., Tsukada, K., Lamberth, C., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 239.

149. Hessler, A., Stelzer, O., Dibowski, H., Worm, K., Schmidtchen, F. P., *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2362.

150. Gron, L. U., Tinsley, A. S., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 227.

151. Choi, C.-K., Tomita, I., Endo, T., *Chem. Lett.* **1999**, 1253.

152. Lautens, M., Roy, A., Fukuoka, K., Fagnou, K., Martin-Matute, B., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5358.

153. Amengual, R., Michelet, V., Genet, J.-P., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5905.

154. Park, S., Kim, M., Koo, D. H., Chang, S., *Adv. Synth. Cat.* **2004**, *346*, 1638.

155. For reviews on hydrovinylation of alkenes, see: RajanBabu, T. V., *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2845; Goossen, L. J., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3775.
156. RajanBabu, T. V., 225th ACS National Meeting, New Orleans, LA, United States, March 23–27, 2003.
157. Nizova, G. V., Shul'pin, G., *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1981**, 1436.
158. Matsumoto, T., Periana, R. A., Taube, D. J., Yoshida, H., *J. Mol. Cat. A; Chem.* **2002**, *180*, 1.
159. Cornils, B., *Hydroformylation, Oxo Synthesis, Roelen Reaction: New Synthesis with Carbon Monoxide*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1980, p. 1.
160. Roelen, D., D. E. 84584, 1938; Ruhrchemie.
161. Kunz, E. G., *Chemtech* **1987**, 570; Herrmann, W. A., Kohlpaintner, C. W., *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1993**, *32*, 1524.
162. Verspui, G., Elbertse, G., Papadogianakis, G., Sheldon, R. A., *J. Orgnomet. Chem.* **2001**, *621*, 337.
163. Borowski, A. F., Cole-Hamilton, D. J., Wilkinson, G., *Nouv. J. Chim.* **1978**, *2*, 137.
164. Smith, R. T., Ungar, R. K., Baird, M. C., *Trans. Met. Chem.* **1982**, *7*, 288.
165. Bahrmann, H., Bach, H., *Phosphorus Sulfur* **1987**, *30*, 611.
166. Kuntz, E., U.S. Patent 4,248,802, Rhone-Poulenc Ind., 1981; *Chem. Abstr.* **1977**, *87*, 101944n.
167. Jenck, J., Fr. Patent 2,478,078 to Rhone-Poulenc Industries (03-12-1980); Kuntz, E., Fr. Patent 2,349,562 to Rhone-Poulenc Industries (04-29-1976).
168. Herrmann, W. A., Kohlpainter, C. W., Manetsberger, R. B., Bahrmann, H. (Hoechst AG), DE-B 4220,267A, **1992**.
169. Kalck, P., Escaffre, P., Serein-Spirau, F., Thorez, A., Besson, B., Colleuille, Y., Perron, R., *New. J. Chem.* **1988**, *12*, 687.
170. Smith, R. T., Ungar, R. K., Sanderson, L. J., Baird, M. C., *Organometallics* **1983**, 2, 1138.
171. Russell, M. J. H., Murrer, B. A., U.S. Patent 4,399,312 to Johnson Matthey Company (08-27-1981); Russell, M. J. H., *Platinum Met. Rev.* **1988**, *32*, 179.
172. Fell, B., Pagadogianakis, G., *J. Mol. Catal.* **1991**, *66*, 143.
173. Monflier, E., Fremy, G., Castanet, Y., Mortreux, A., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2269.
174. Anderson, J. R., Campi, E. M., Jackson, W. R., *Catal. Lett.* **1991**, *9*, 55.
175. Arhancet, J. P., Davis, M. E., Merola, J. S., Hanson, B. E., *Nature* **1989**, *339*, 454; Haggin, J. *Chem. Eng. News*, **1992**, *70(17)*, 40; Herrmann, W. A., *Hoechst High Chem. Magazine* **1992**, (13), 14.

176. Khna, M. M. T., Halligudi, S. B., Abdi, S. H. R., *J. Mol. Catal.* **1988**, *48*, 313.
177. Jenner, G., *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 505.
178. Zimmermann, B., Herwig, J., Beller, M., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 2372.
179. Wang, Y. Y., Luo, M. M., Li, Y. Z., Chen, H., Li, X. J., *Appl. Catal. A: Gen.* **2004**, *272*, 151.
180. Trost, B. M., Indolese, A. F., Müller, T. J. J., Treptow, B., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 615.
181. López, F., Castedo, L., Mascareñas, J. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4218.
182. Trost, B. M., Martinez, J. A., Kulawiec, R. J., Indolese, A. F., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10402; Dérien, S., Jan, D., Dixneuf, P. H., *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5511.
183. Trost, B. M., Indolese, A., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4361.
184. Lindner, E., Schmid, M., Wald, J., Queisser, J. A., Geprags, M., Wegner, P., Nachtigal, C., *J. Organometal. Chem.* **2000**, *602*, 173.
185. Lubineau, A., Bouchain, G., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8031.
186. Grubbs R. H., Pine S. H., in *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M., Fleming, I., Paquette, L. A., eds. Pergamon, New York, 1991, Chapter 9.3, p. 1115; Schrock, P. R., in *The Strem Chemiker*, Vol XIV, 1992, p. 1; Ivin, K. J., Mol, J. C., *Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization*. Academic. San Diego, 1997; Connon, S. J., Blechert, S., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900.
187. Bazan, G. C., Oskam, J. H., Cho, H. N., Park, L. Y., Schrock, R. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6899.
188. Grubbs, R. H., Chang, S., *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 4413.
189. Claverie, J. P., Soula, R., *Progr. Polym. Sci.*, **2003**, *28*, 619; Lynn, D. M., Mohr, B., Grubbs, R. H., Henling, L. M., Day, M. W., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6601; Grubbs, R. J., Lynn D. M., in *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis*, Cornils, B., Herrmann, W. A. eds. Wiley-VCH, Weinheim, 1998, 466; Pariya, C., Jayaprakash, K. N., Sarkar, A., *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *168*, 1; Mohr, B., Lynn, D. M., Grubbs, R. H., *Organometallics*, **1996**, *15*, 4317; France, M. B., Grubbs, R. H., McGrath, D. V., Paciello, R. A., *Macromolecules*, **1993**, *26*, 4742; Feast, W. J., Harrison, D. B., *J. Mol. Cat.* **1991**, *65*, 63.
190. Lynn, D. M., Mohr, B., Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1627; Wagaman, M. W., Grubbs, R. H., *Macromolecules*, **1997**, *30*, 3978; Lynn, D. M., Kanaoka, S., Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 784; Nguyen, S. T., Johnson, L. K., Grubbs, R. H., Ziller, J. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974; Lynn, D. M., Dias, E. L., Grubbs, R. H., Mohr, B., PCT Int. Appl. 1999 WO 9922865; Grubbs, R. H.,

Marsella, M. J., Maynard, H. D., PCT Int. Appl. 1998 WO 9830557; For a review on ROPM, see: Hafner, A., van der Schaaf, P. A., Muhlebach, A., Bernhard, P., Schaedeli, U., Karlen, T., Ludi, A., *Progr. Org. Coat.* **1997**, *32*, 89.

191. Bissinger, P., *Eur. Pat. Appl.* **1999**, 15 pp. EP 904767.
192. Novak, B., Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7542.
193. Lynn, D. M., Kanaoka, S., Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 784.
194. Lynn, D. M., Mohr, B., Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1627; Lynn, D. M., Mohr, B., Grubbs, R. H., Henling, L. M., Day, M. W., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6601.
195. Mortell, K. H., Weatherman, R. V., Kiessling, L. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2297; Kanai, M., Mortell, K. H., Kiessling, L. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9931; Manning, D. D., Hu, X., Beck, P., Kiessling, L. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3161; Manning, D. D., Strong, L. E., Hu, X., Beck, P., Kiessling, L. L., *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 11937.
196. Kirkland, T. A., Lynn, D. M., Grubbs, R. H., *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9904.
197. Rölle, T, Grubbs, R. H., *Chem. Commun.* **2002**, 1070.
198. Mendez-Andino, J., Paquette, L. A., *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 303.
199. Audouard, C., Fawcett, J., Griffiths, G. A., Percy, J. M., Pintat, S., Smith, C. A., *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, *2*, 528.
200. Connon, S. J., Blechert, S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1873.
201. Le Bras, J., Muzart, J., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 431.
202. Le Bras, J., Muzart, J., *Tetrahedron : Asymmetry* **2003**, *14*, 1911.
203. Li, C. -J., Wang, D., Chen, D. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12867.
204. Wang, M., Li, C. -J., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3589.
205. Wang, M., Yang, X.-F., Li, C.-J., *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 998.

第4章 炔 烃

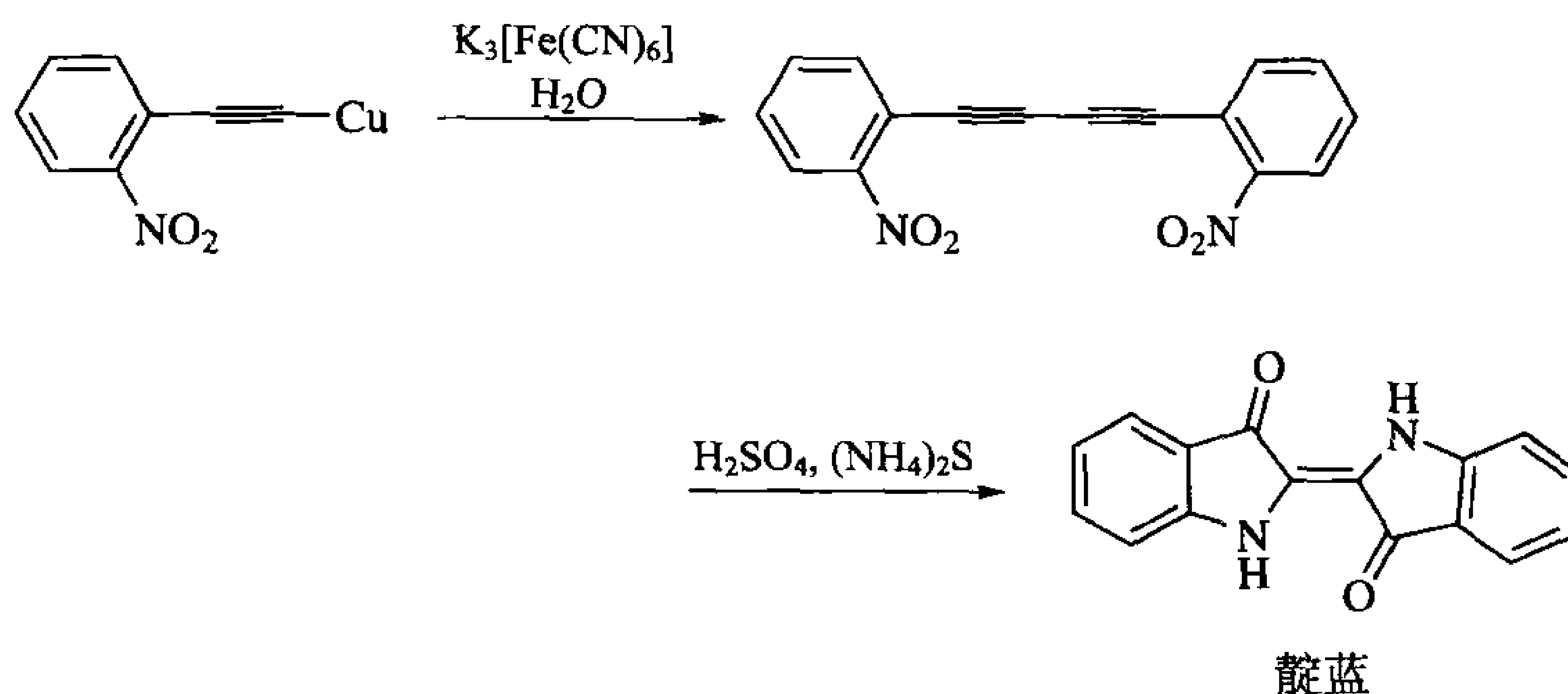
在有机化学中，炔有三类基本的反应：末端C—H键的反应、C≡C键的反应和炔丙位的反应以及其他反应。本章主要讨论前两类反应。

4.1 末端炔烃的反应

因为sp C—H键有微弱的酸性，金属炔化物与各种亲电试剂的反应在有机转换中是最常用的策略之一[1]。传统上，这类反应采用碱金属炔化物，但对空气和水是敏感的。另一方面，人们对发展过渡金属催化的末端炔烃的反应产生了很大的兴趣，包括以软的和更稳定的C—M键为反应中间体，因为，这类反应中有很多是能“容忍”水的。

4.1.1 炔烃的氧化二聚反应

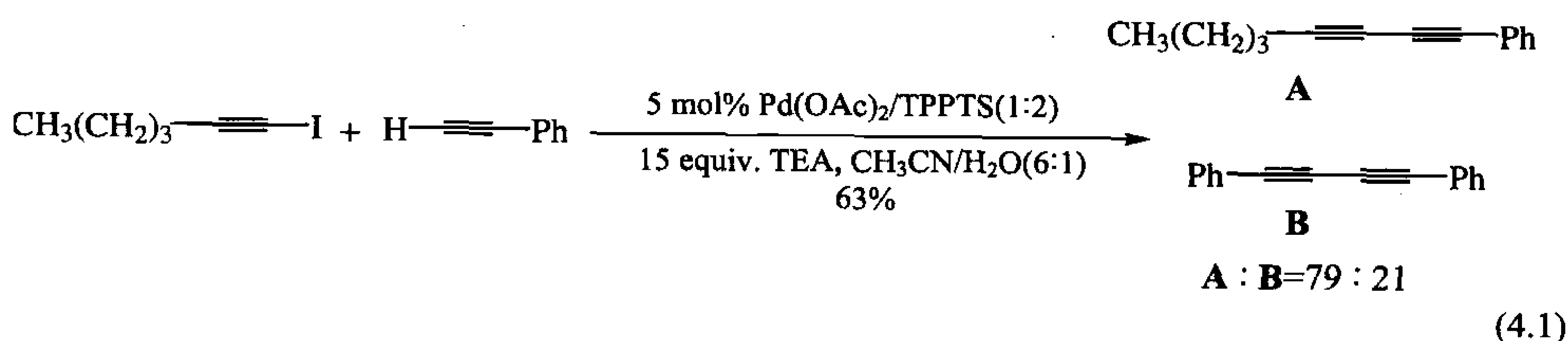
末端炔烃的二聚，即Glaser偶联反应、Eglinton偶联反应和Cadior-Chodkiewicz偶联反应，在有机化学中是最古老的反应之一。该类反应最初是在1869年被Carl Glaser发现的，在空气和苯乙炔铜(Ⅰ)化物的反应中，他们观察到氧化生成的二炔[2]。接着，对反应进行了广泛的改进。水中Glaser偶联反应可追溯到1882年，那时，Bayer采用铁氰化钾为氧化剂合成了靛蓝（indigo）（图示4.1)[3]。



图示4.1

Glaser偶联反应已在先进有机材料的合成中得到广泛应用[4]。例如，通过水中的Glaser偶联反应能合成水溶性的共轭轮烷和“裸露”的分子哑铃，利用疏

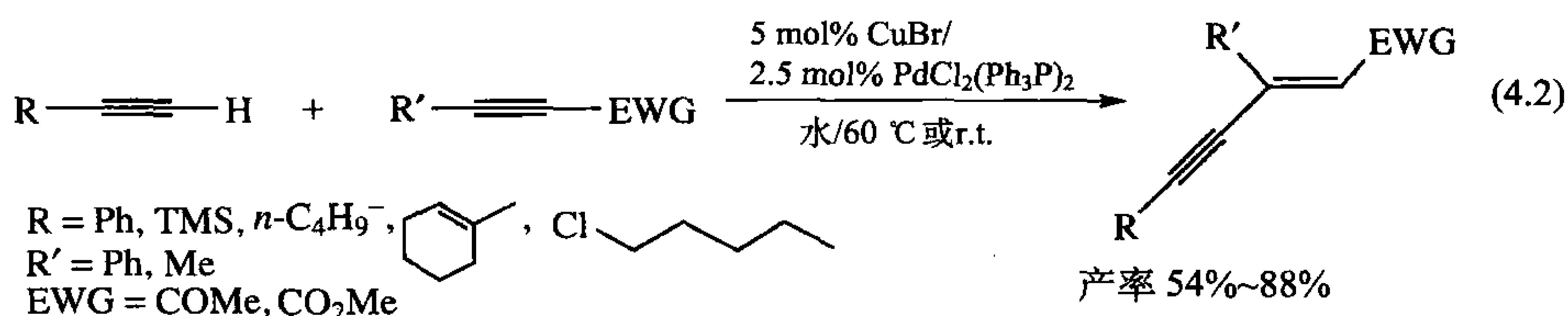
水相互作用可直接生成轮烷（图示 4.2）[5]。虽然，铜试剂是此类偶联反应主要的催化剂，某些其他类型的过渡金属催化剂也是有效的。有关的实例有：水溶性钯/TPPTS 催化的偶联反应，给出中等产率的二炔（反应式 4.1）[6]。近来，关于在近临界水中 Cu(Ⅰ)Cl 催化的末端炔烃 Glaser 偶联反应的研究已有报道，反应体系中不需加碱[7]。



(4.1)

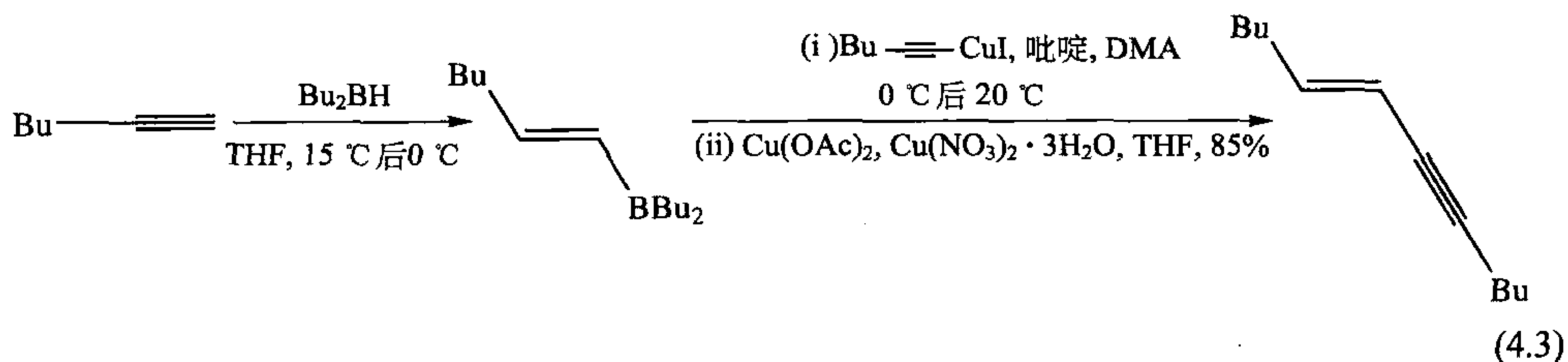
4.1.2　炔-炔加成反应

铜催化的末端炔烃加成偶联反应是经典的反应，称为 Strauss 偶联反应。遗憾的是，在经典的反应条件下得到的仅仅是区域异构体的混合物[8]。近来，关于铑催化的炔烃均聚和低聚反应已有报道[9]。Trost 对此做出了主要的贡献，在二氯甲烷中应用催化量的 $Pd(OAc)_2$ 和三苯基膦以克服反应的局限，从而高产率地进行末端炔烃的同一偶联反应[10]。近来，Li 报道了简单易行的，在水中铜/钯催化末端炔对活泼炔烃的加成反应（反应式 4.2）[11]。反应能区域和立体选择性地生成顺式加成产物。重要的是，反应在水中进行比在甲苯中好。

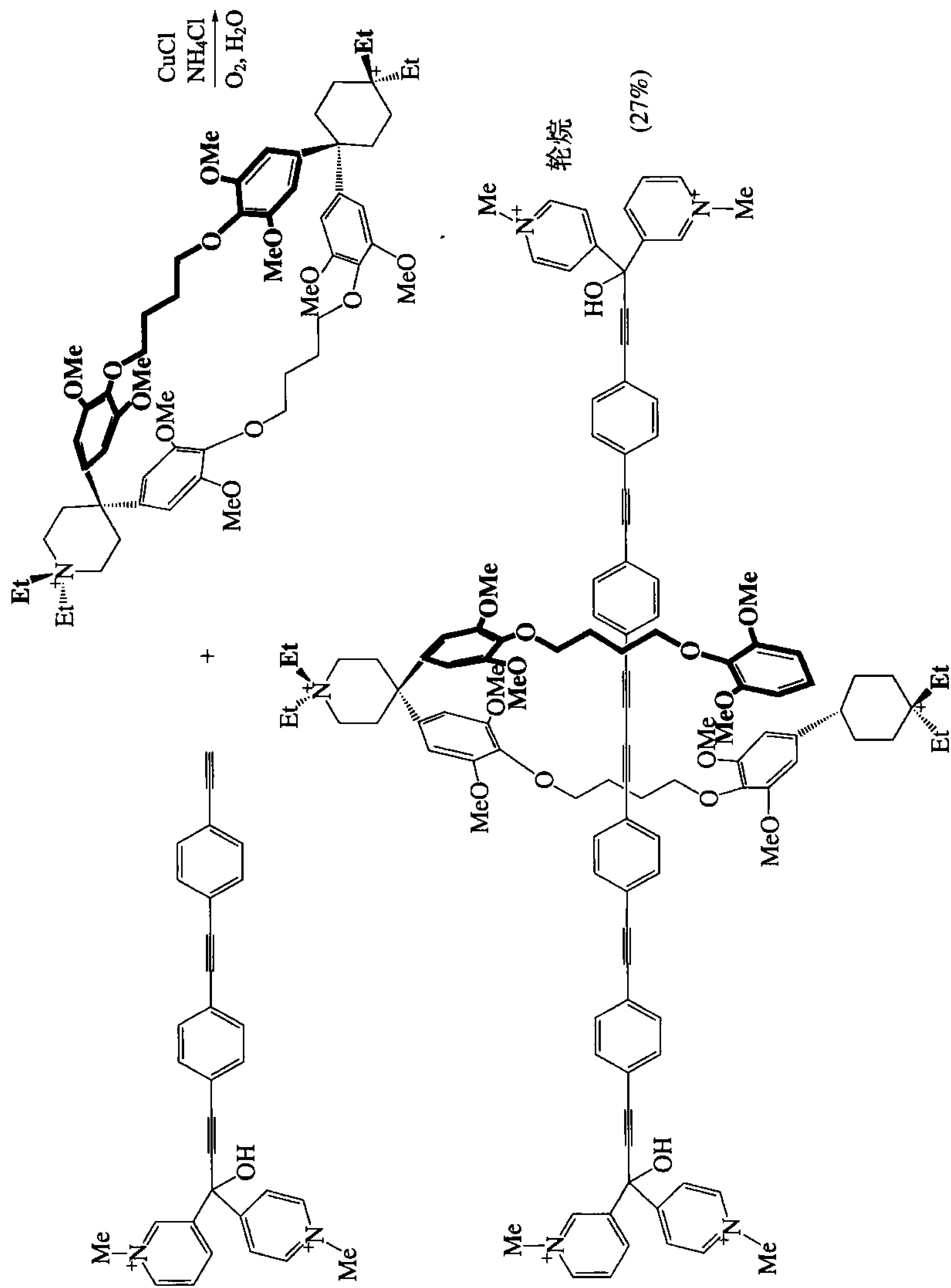


(4.2)

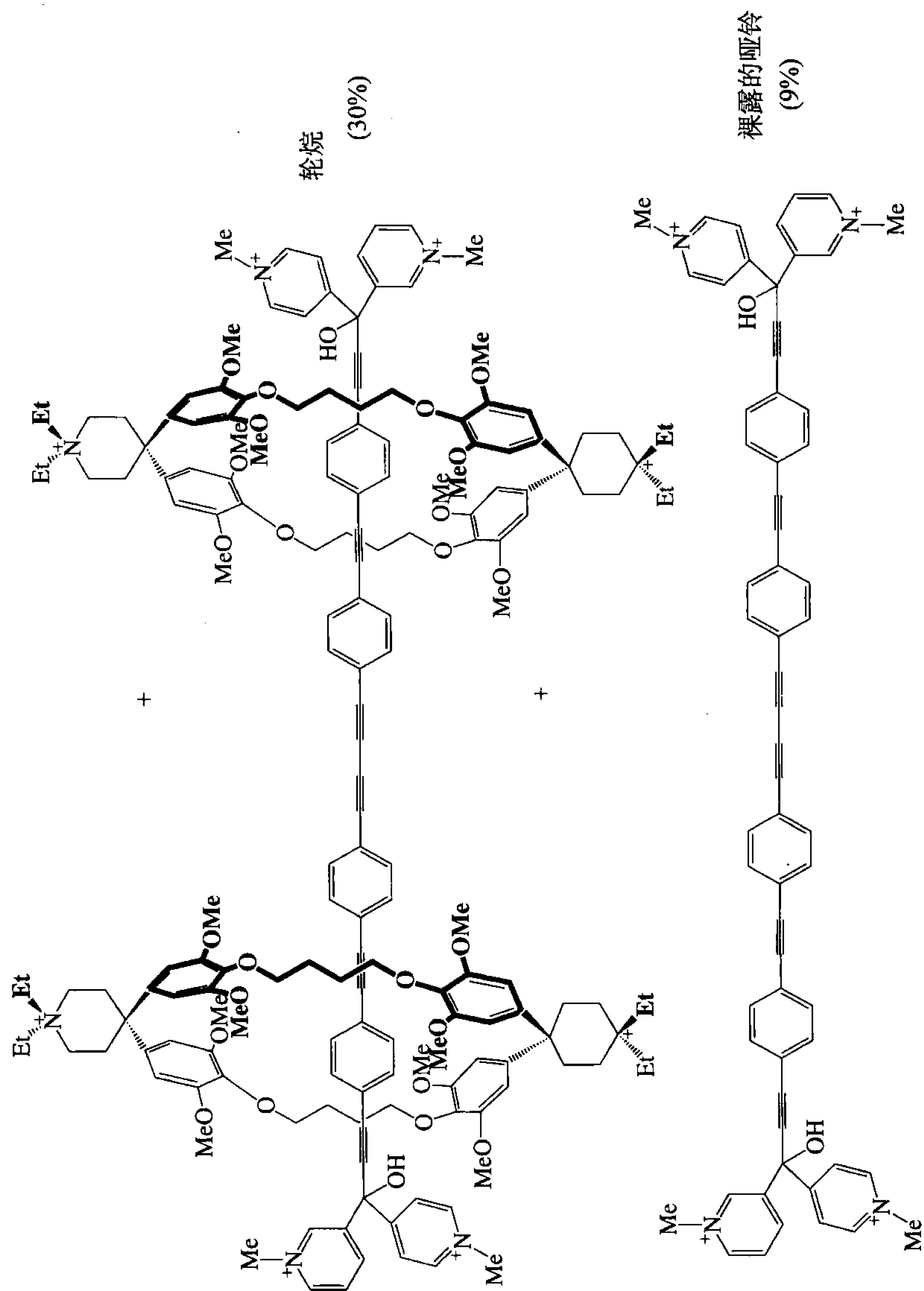
令人感兴趣的是，有各种溶剂和少量水存在时，铜(Ⅱ)参与的二烷基烯基硼烷或三烷基硼烷与原位生成的炔基铜混合物的偶联反应以合理的产率给出带有各种官能团的（E)-1,3-烯炔（或二取代炔烃）（反应式 4.3）[12]。



(4.3)



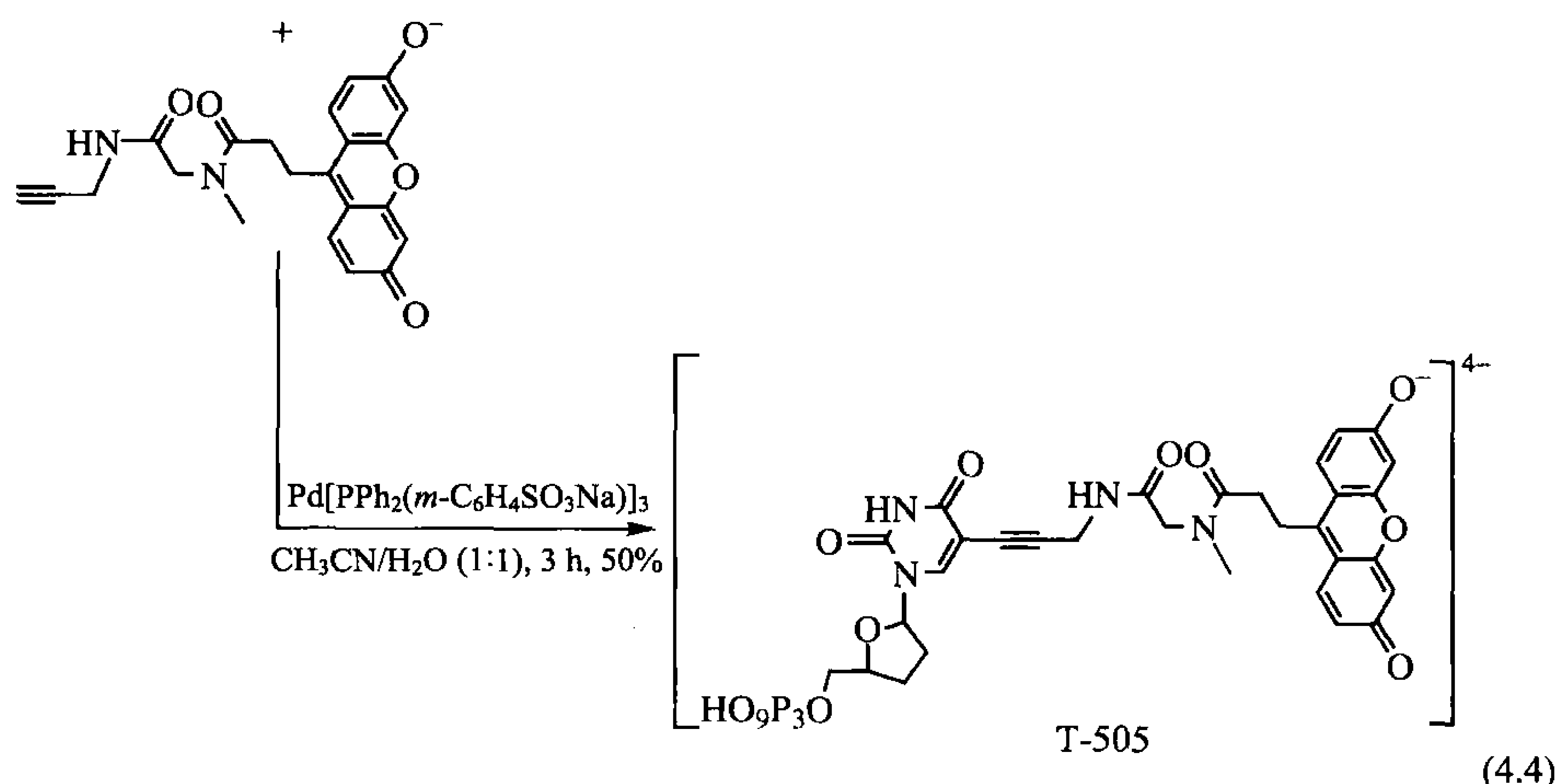
图示 4.2



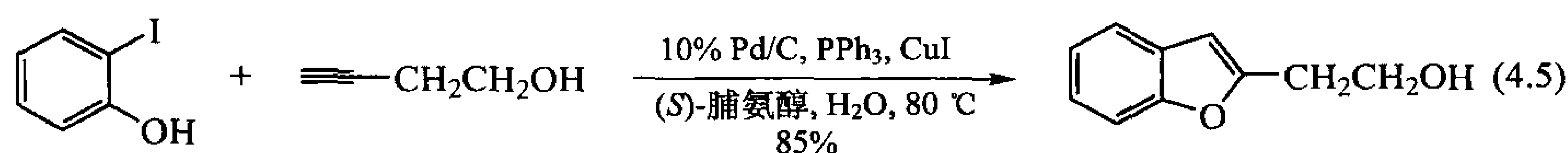
图示 4.2 续

4.1.3 炔烃与有机卤化物的反应

末端炔烃与有机卤化物的偶联反应，称为 Castro-Stephens-Sonogashira 反应，已在合成中得到广泛应用。其中，最广泛应用的方法是采用钯和铜结合的催化剂进行 Sonogashira 偶联反应[13]。近来，该反应已在水相被广泛研究，在某些情况下，并不需要铜作共催化剂。例如，采用水溶性的钯催化剂，未被保护的核苷、核苷酸和氨基酸在水/乙腈中经历与末端炔烃的偶联反应[14]。化合物 T-505 能按上述途径合成，产率 50%，该化合物是在 DNA 序列和标记技术中使用的链终止核苷酸试剂 (chain-terminating nucleotide reagent) 家族中的一员（反应式 4.4）。



近来，Genet[15]和 Beletskaya[16]对水相反应进行了更详细的研究。采用水溶性的或是非水溶性的催化剂，大量芳香和乙烯基碘化物都能在水相与末端炔烃偶联。以十六烷基三甲基溴化铵（CTAB）作为乳化剂时，不用膦配体，在水中也能进行该反应[17]。同样，通过炔基溴化物与末端炔烃反应也能生成二炔[18]。在 2-碘代苯胺或 2-碘代苯酚与末端炔烃偶联的两步连续反应中，$Pd(OAc)_2$/TPPTS 被用作有效的催化剂，反应以良好的产率给出相应的吲哚或苯并呋喃化合物（反应式 4.5）[19]。这个方法能“容忍”不同的官能团，不需使用相转移催化剂或水溶性膦配体，就能在水中直接进行反应。



Li 等报道了在乙腈和水的混合溶剂中，乙炔气与芳基卤化物的高效偶联反应（反应式 4.6）[20]。一般来说，反应条件较温和，产率比以前报道的在有机溶剂中的结果好。许多芳香卤化物经偶联反应生成相应的双芳基乙炔。水溶性的钯催化剂［由 Pd(OAc)$_2$/TPPTS 原位产生］和水不溶的催化剂［从 Pd(OAc)$_2$/PPh$_3$ 原位产生］都适用于该反应。

$$\text{X-C}_6\text{H}_4\text{-I} + \text{H—≡—H} \xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN/H}_2\text{O, r.t.}]{\text{[Pd]/TEA}} \text{X-C}_6\text{H}_4\text{—≡—C}_6\text{H}_4\text{-X} \quad (4.6)$$

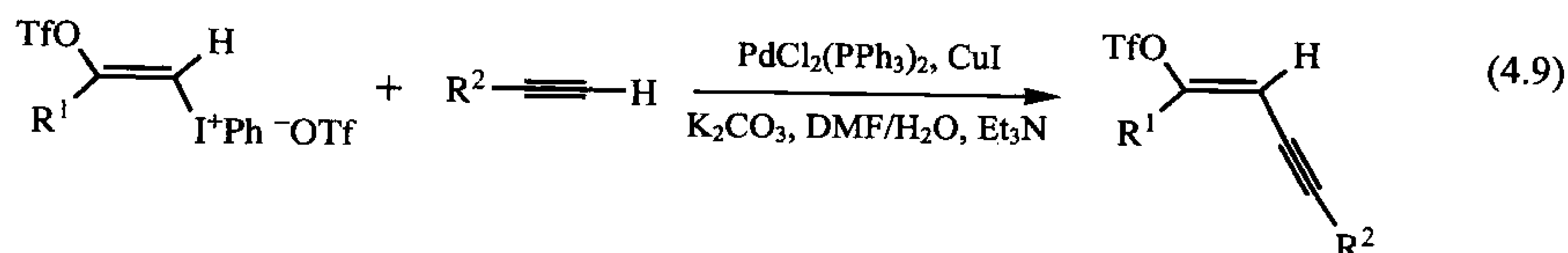
单独使用水为介质，反应也能进行。同样，不用或采用 CuI 为共催化剂，反应都能很好地进行。通过应用芳基卤化物与乙炔气之间的钯催化偶联反应，Li 等[21]从芳基二碘化物出发制备了各种（芳烃-亚乙炔基）聚合物［poly(arene ethynylene)］。在碱性水介质中，3,5-二碘苯甲酸与乙炔气的共聚反应给出高相对分子质量（～60 000）的苯基-亚乙炔基聚合物（反应式 4.7）[22]。聚合物有高的热稳定性，可溶于碱溶液。通过改变溶液的 pH，能可逆地进行从溶液状态到水凝胶状态的相互转变（反应式 4.8）。

$$\text{3,5-I}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{COOH} + \text{HC≡CH} \xrightarrow[\text{3 equiv. Et}_3\text{N, 1 equiv. NaOH; H}_2\text{O, r.t., 3 d}]{\text{cat. Pd(OAc)}_2\text{, P(}m\text{-PhSO}_3\text{Na)}_3} \text{poly(COOH-phenylene ethynylene)}_n \quad (4.7)$$

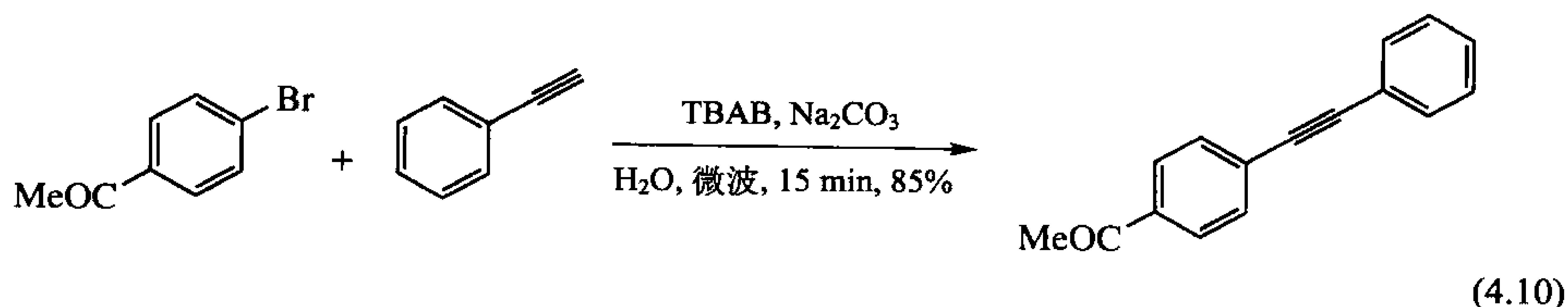
$$\underset{\text{水凝胶}}{\text{poly(COOH-phenylene ethynylene)}_n} \underset{\text{HCl}}{\overset{\text{NaOH}}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{溶液}}{\text{poly(COONa-phenylene ethynylene)}_n} \quad (4.8)$$

烯基和芳基碘盐可与末端炔烃偶联。在有催化量的二氯(三苯基膦)钯（Ⅱ）和 CuI 存在时，(E)-[β-(三氟甲磺酰氧基)-1-炔基] 苯基碘鎓离子三氟甲磺酸盐与末端炔的水相反应能立体选择性地进行，并以良好的产率给出相应的烯炔（反

应式 4.9)[23]。以 $Ni(PPh_3)_2Cl_2/CuI$ 作催化剂，在水中进行这类偶联反应，也已有报道[24]。

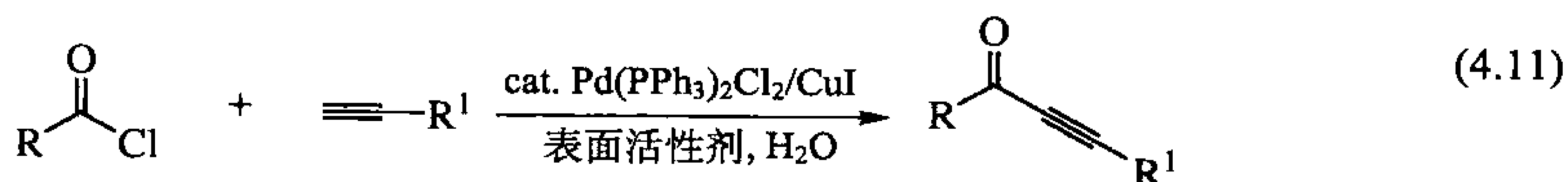


微波辅助无过渡金属参与的 Sonogashira 偶联反应是一个有潜在意义的进展（反应式 4.10）。反应在水中进行，不需加入铜(I)或过渡金属-膦络合物。各种不同的芳基和杂芳基卤化物在水中都有反应活性[25a]。以 AAS-MS 技术测量，钯或铜在反应体系中的量小于 1 ppm。但是，再次检测已见报道的类似的无过渡金属参与的 Suzuki 类型反应，结果表明，在所采用的商用碳酸钠中可能会有低于 10^{-6} (sub-ppm) 级的钯污染，这个可能性必须用更灵敏的分析方法予以排除[25b]。



(4.10)

$Pd(PPh_3)_2Cl_2/CuI$ 可催化酰氯化合物与末端炔的高效直接偶联反应，再结合使用催化量的十二烷基硫酸钠作为表面活性剂和 K_2CO_3 作为碱，反应能在水中进行，高产率地生成炔酮（反应式 4.11)。当单独使用 Cu(Ⅰ)或 Pd(Ⅱ)作为催化剂时反应不发生。采用表面活性剂对反应获得成功也很关键：不加表面活性剂/相转移催化剂，反应产率从 98%降至 9% [26]。



(4.11)

各种聚合物键合的钯催化剂已被用于水中 Sonogashira 反应。Bergbreiter 等发展了聚合物键合的 Pd(0)-膦高效催化剂，应用于在温和条件下、CH_3CN/H_2O 中末端炔与芳基卤化物的偶联反应。聚合物键合的 Pd(0)-膦催化剂由 Pd(0) $(dba)_2$ 与膦配体经配体交换反应制备。膦配体则是以水溶性聚合物，聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)(PNIPAM)[27] 为基础（图 4.1)。之后，Xia 等报道了聚乙二醇负载的钯试剂催化的 Sonogashira 反应[28]。但是，近来，Quignard 等发现，在负载于中孔硅胶上的水膜中固定的钯催化剂有可能流失[29]。之后，Uozumi 等开发了水中无铜试剂的高效 Sonogashira 反应，反应被两亲性树脂负载的钯-膦络

合物催化（图 4.2），催化剂的制备采用聚苯乙烯-聚乙二醇接枝共聚物球（PS-PEG，1% DVB 交联）[30]。

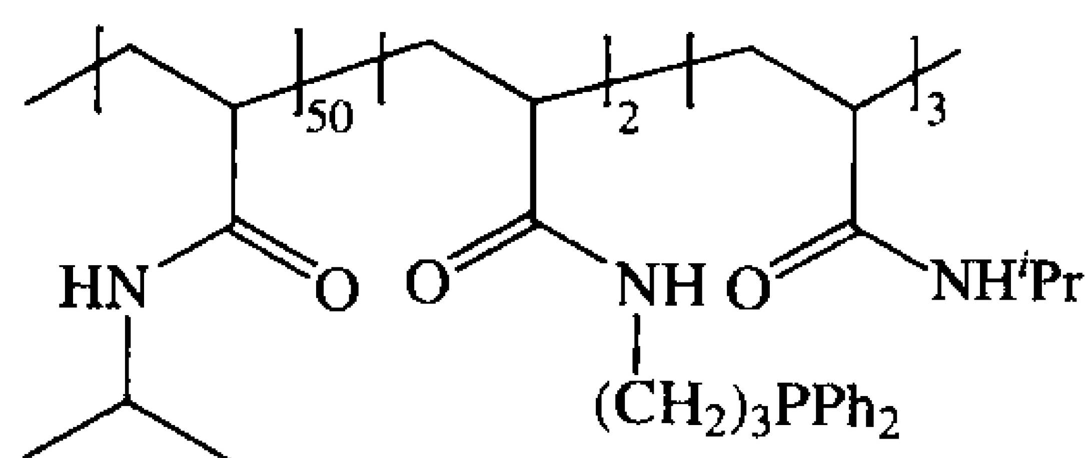


图 4.1 PNIPAM 膦配体

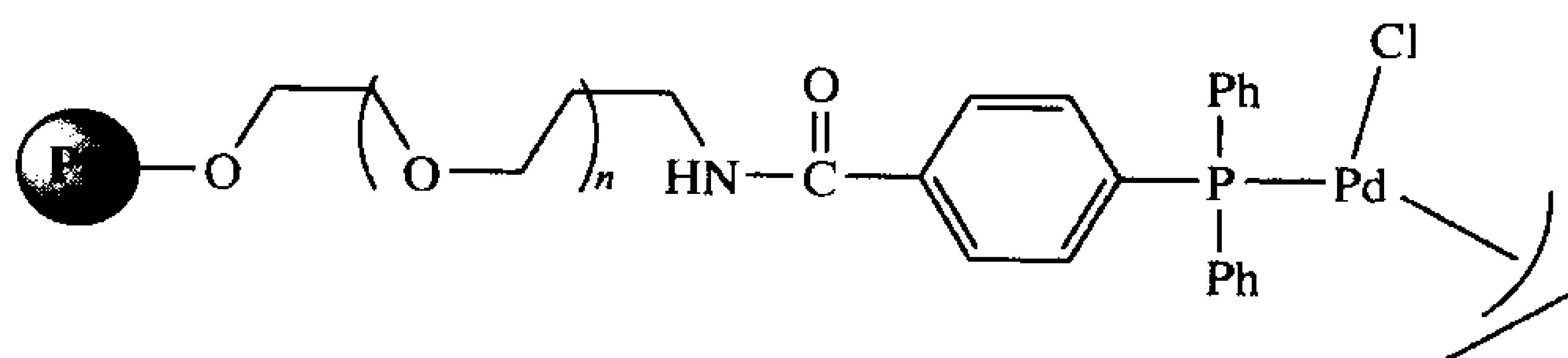
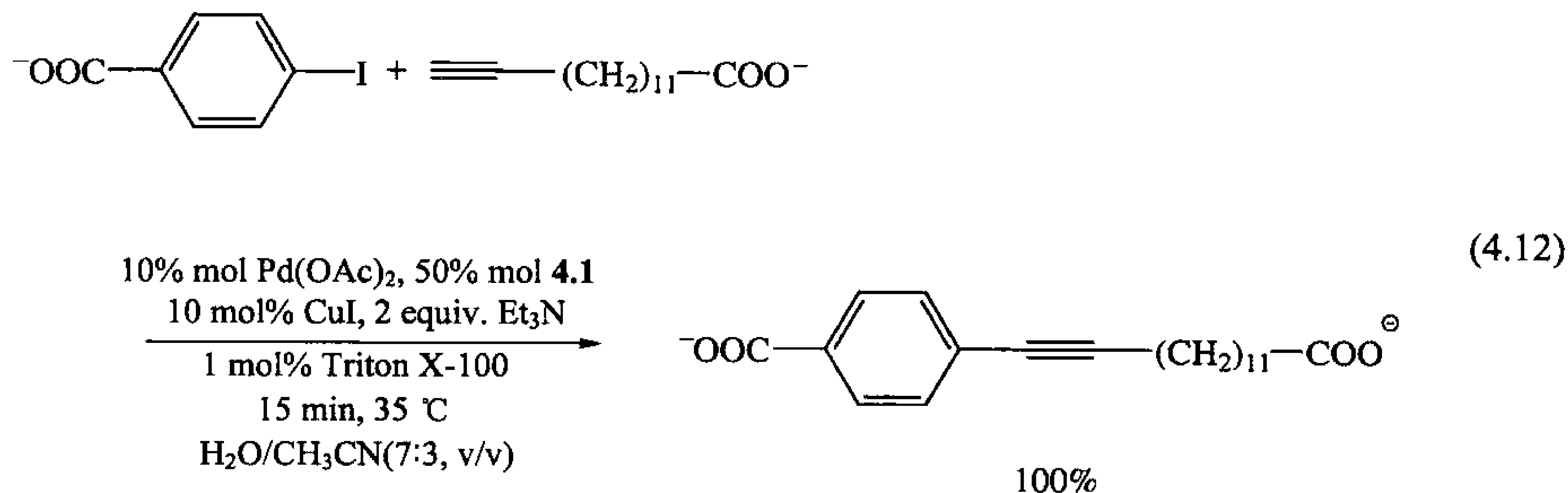
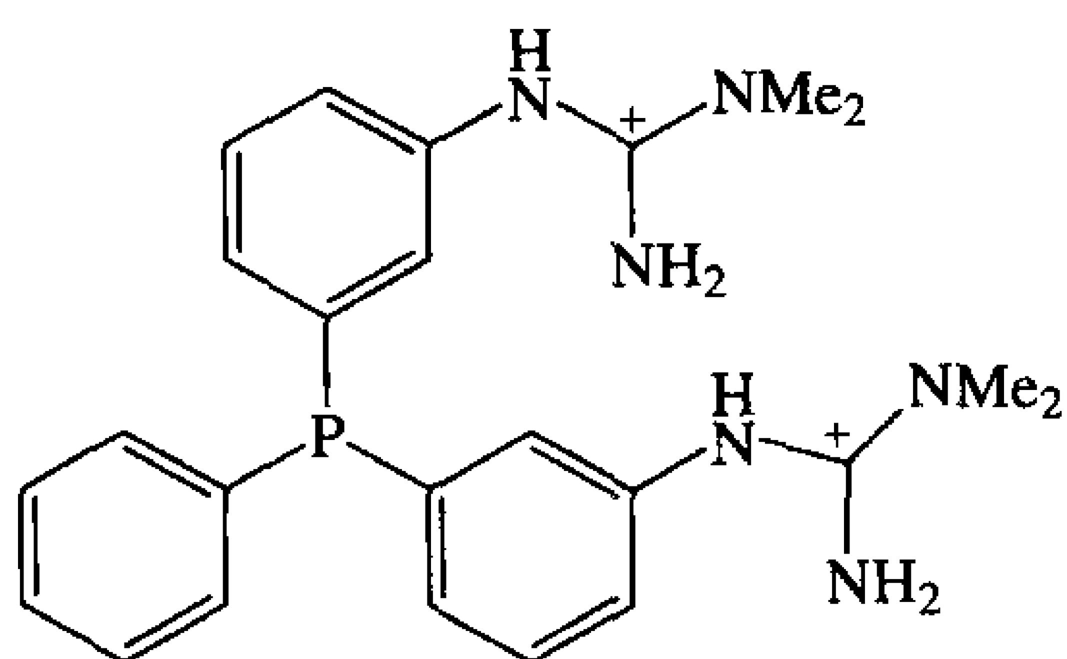


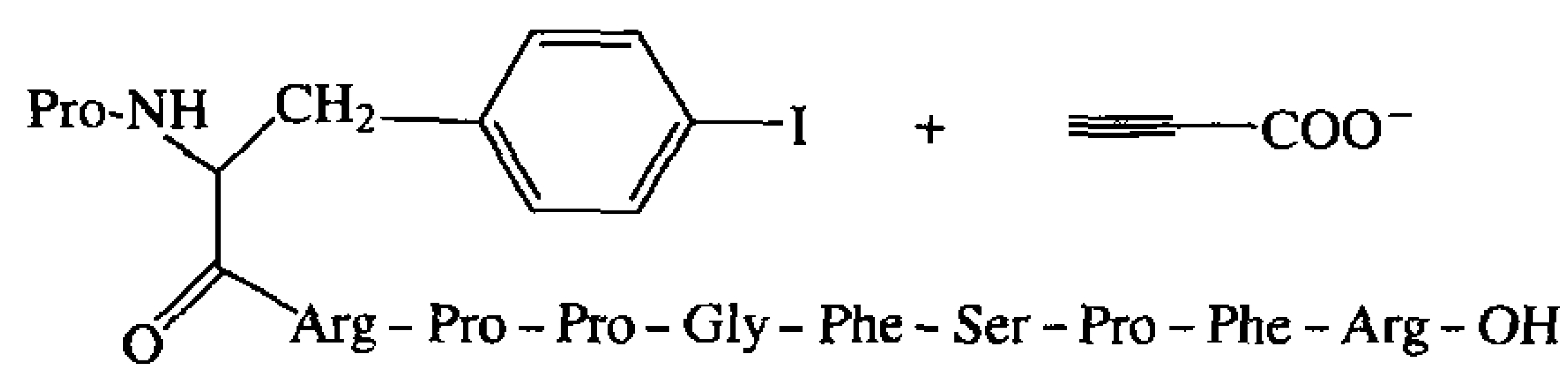
图 4.2 两亲性树脂负载的钯-膦络合物

对于大多数的生物过程，水介质是必要的。此时，经过碱的作用，通常，必定会生成底物阴离子。Schmidtchen 等发现，带有水溶性胍基膦（**4.1**）阳离子配体的钯催化剂与 $[P(m\text{-}C_6H_4SO_3Na)]_3$（TPPTS）比较，对阴离子底物在水介质中的偶联反应更有效（反应式 4.12）[31]。该方法应用于游离的和未保护的肽的区域选择性 C—C 偶联反应[32]。例如，未保护的脯氨基（*p*-碘代苯丙氨酸）舒缓激肽与丙炔酸偶联反应给出 91%产率的目标产物，反应在 35 ℃下进行 3 h，反应介质是 3-[三(羟甲基)甲基氨基]-1-丙磺酸（TAPS）的水缓冲液（pH 8.3）（反应式 4.13）。在 TAPS 的水缓冲液（pH 8.3）中，35 ℃下，生物素基谷氨酰基炔丙酰胺（一种水溶性的维生素 H 衍生物）与脯氨基（*p*-碘代苯丙氨酸）舒缓激肽进行偶联反应，4 h 后给出目标产物，产率为 75%（反应式 4.14）。现已表明，对蛋白质进行特殊的保护是不必要的。

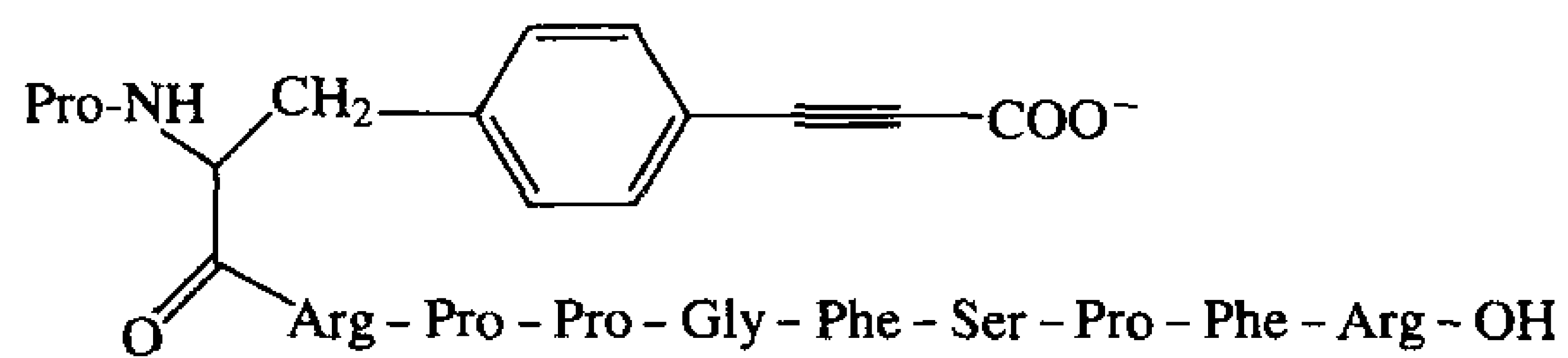




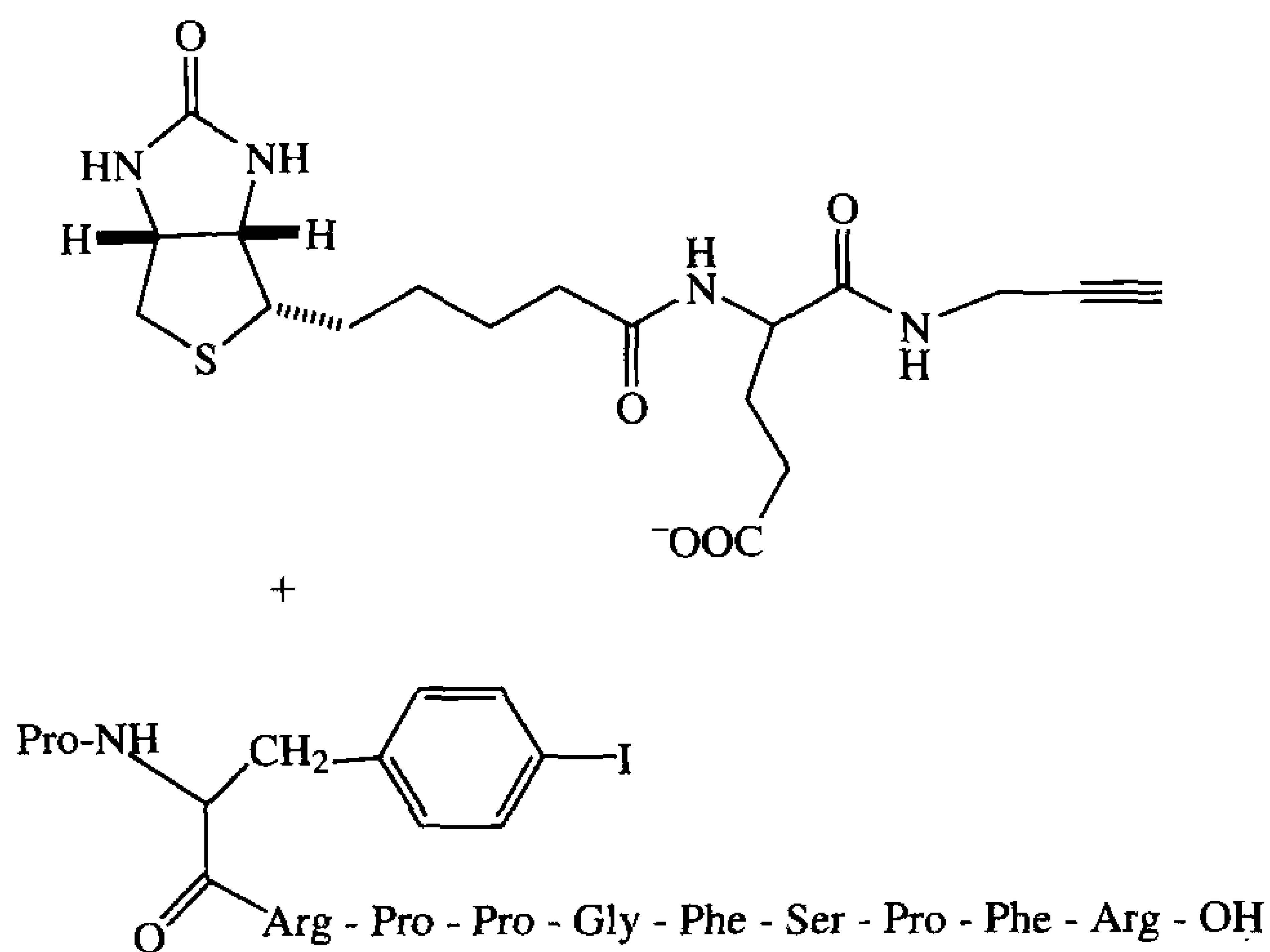
4.1

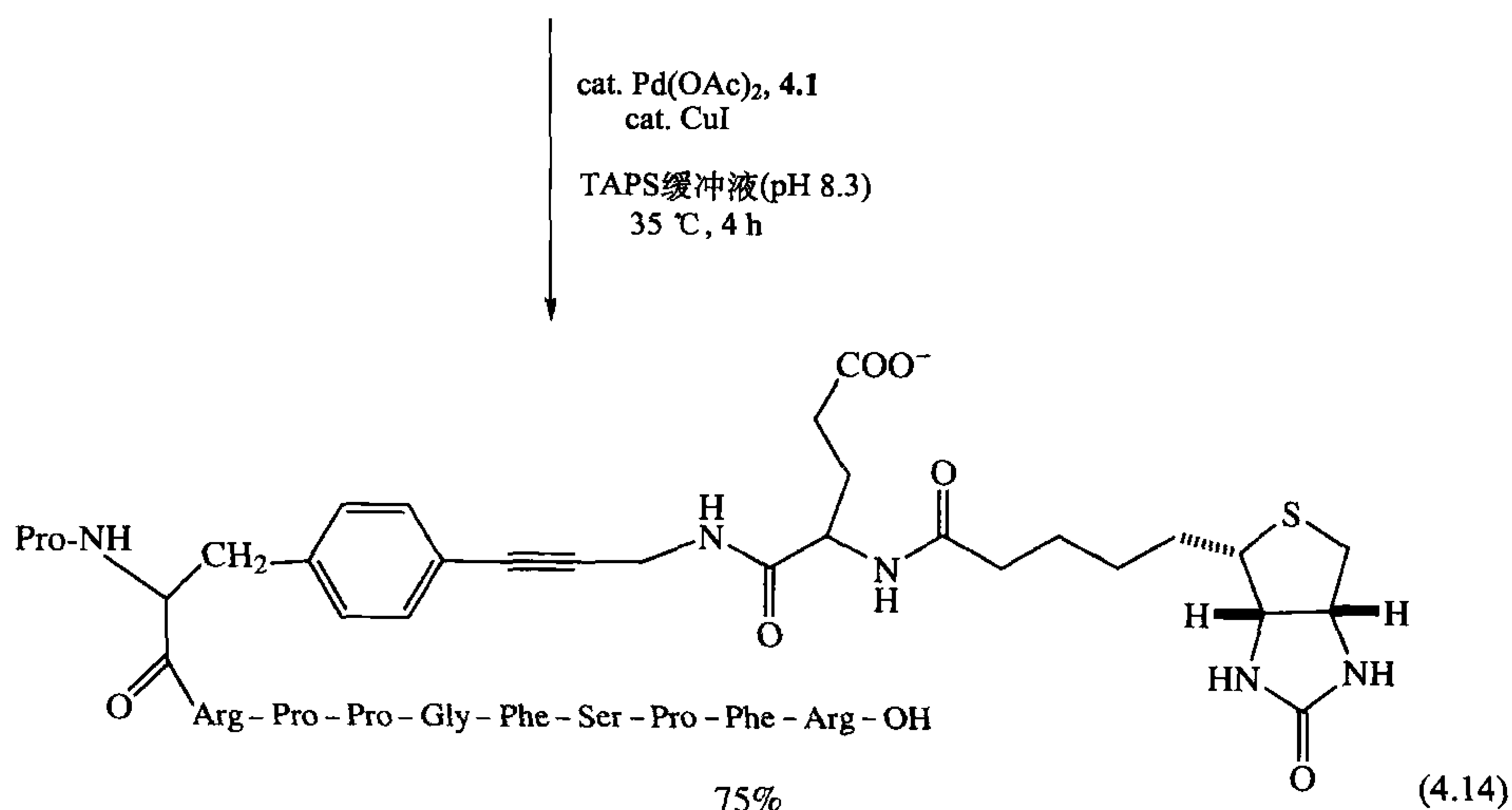


TAPS缓冲液(pH 8.3) 35 ℃, 3 h | cat. $Pd(OAc)_2$, **4.1** cat. CuI　　(4.13)

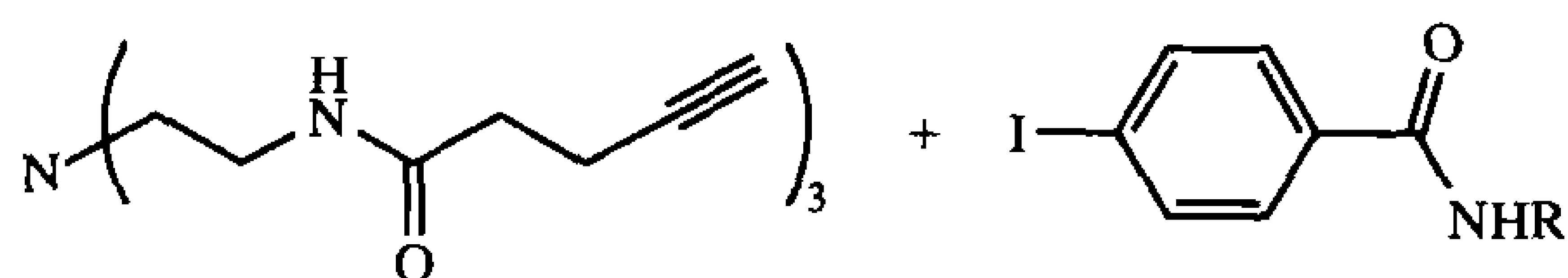


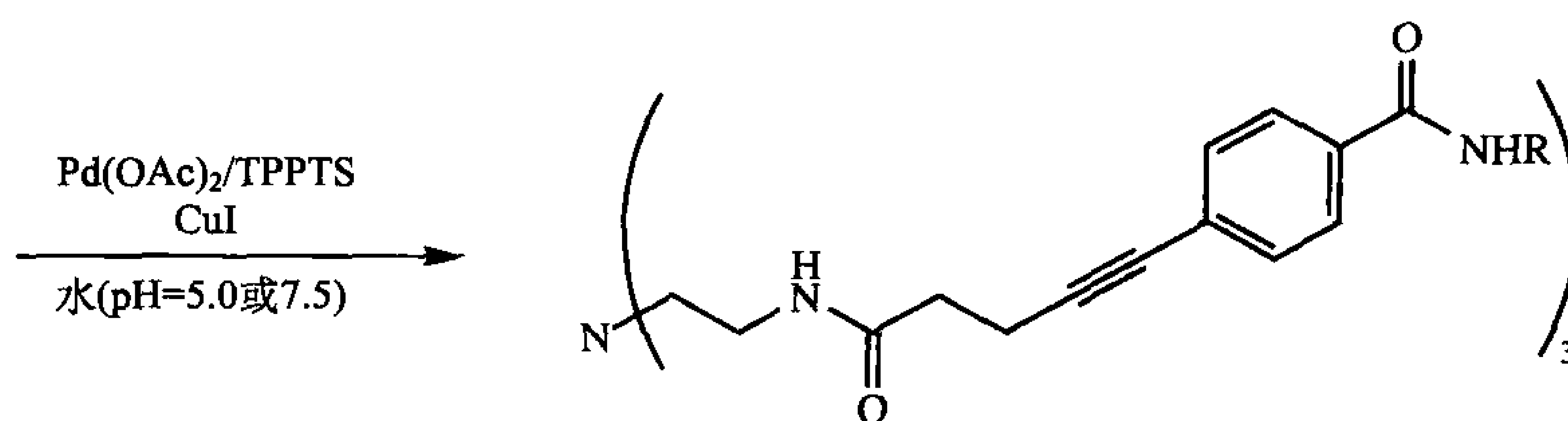
91%



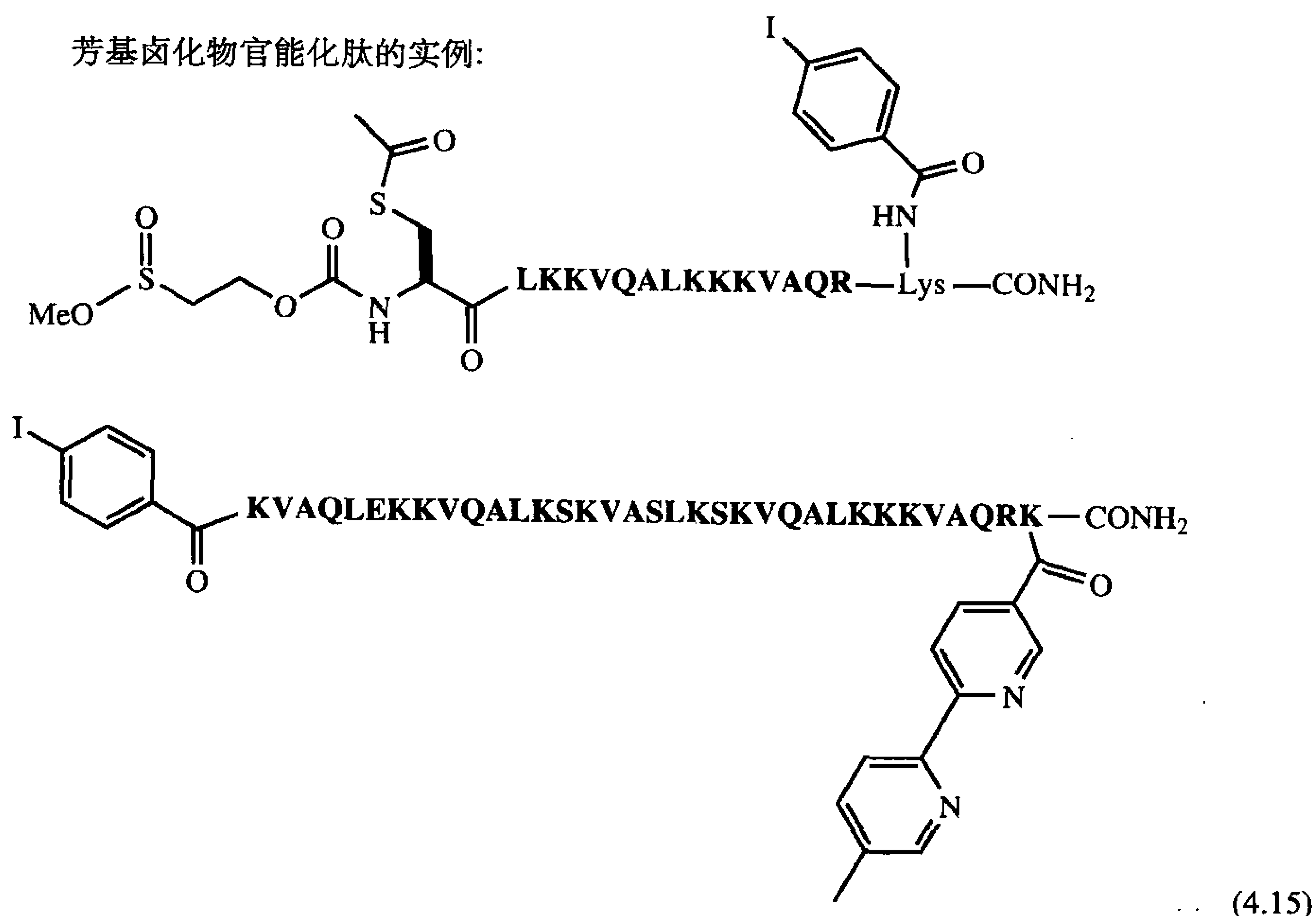


之后，Ghadiri 等报道了具有相当长度（17～33个残基）的高电荷肽（−6～+9）与三炔的三偶联反应，采用 Pd(0) 催化剂，在酸性（pH 5.0）和碱性（pH 7.5）的水相条件下，高效给出与蛋白质大小相当的结构（12 000 g/mol）（反应式 4.15）[33]。这些含有胺、羧酸酯、胍、羟基和硫羟酸酯的肽能直接进行反应，而不需对官能团做任何保护。但是，并不能"容忍"游离的硫醇、硫醚和双吡啶基官能团。这也许是因为对于钯以及铜，这些官能团可能是具有竞争性的金属配位基团。



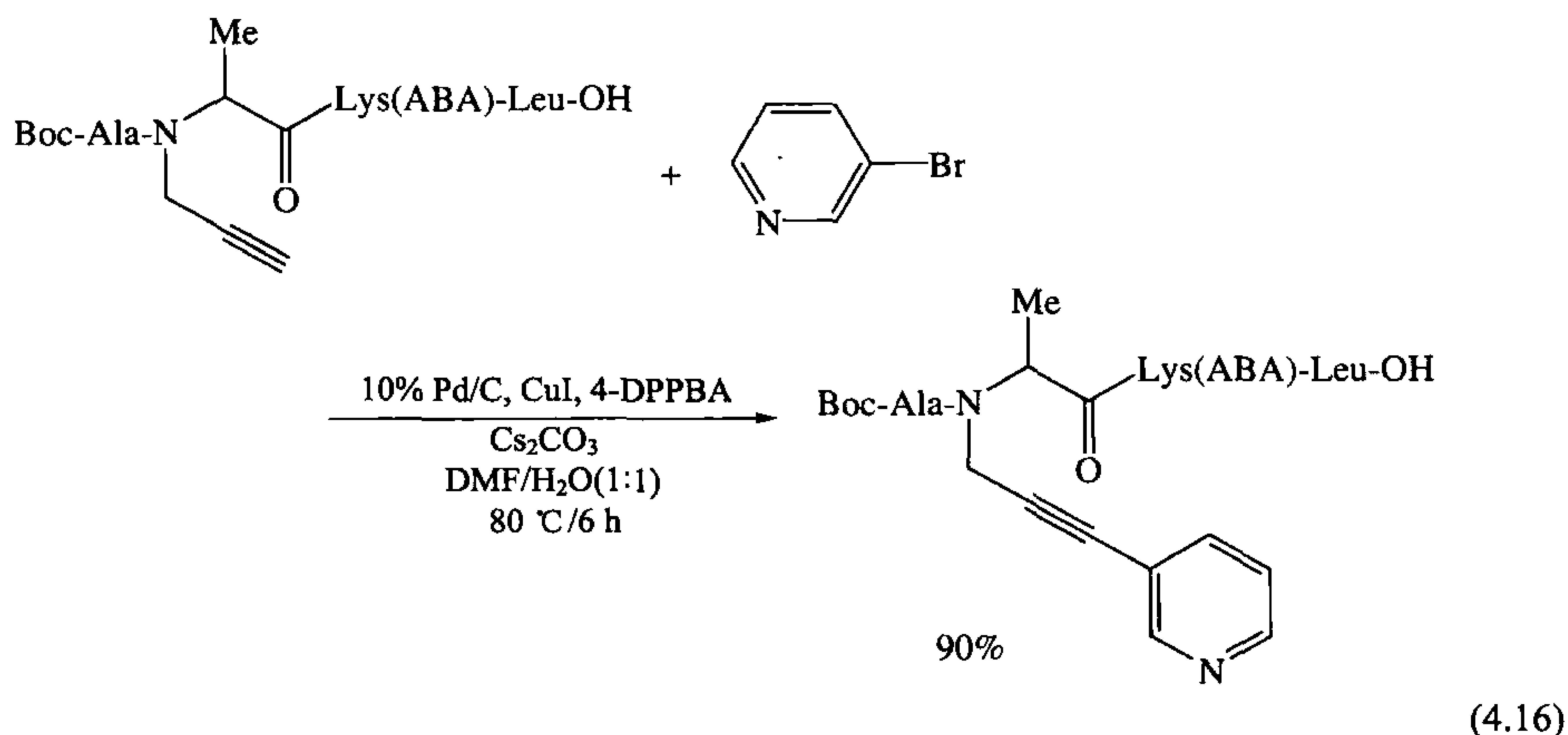


R = 含17~33个残基的肽



(4.15)

钯/碳也能作为肽的水相 Sonogashira 反应的催化剂。近来，Granja 等使用钯/碳结合 4-二苯基膦苯甲酸（4-DPPBA）或三苯基膦配体催化在水/DMF 中进行的此类反应（反应式 4.16）[34]。

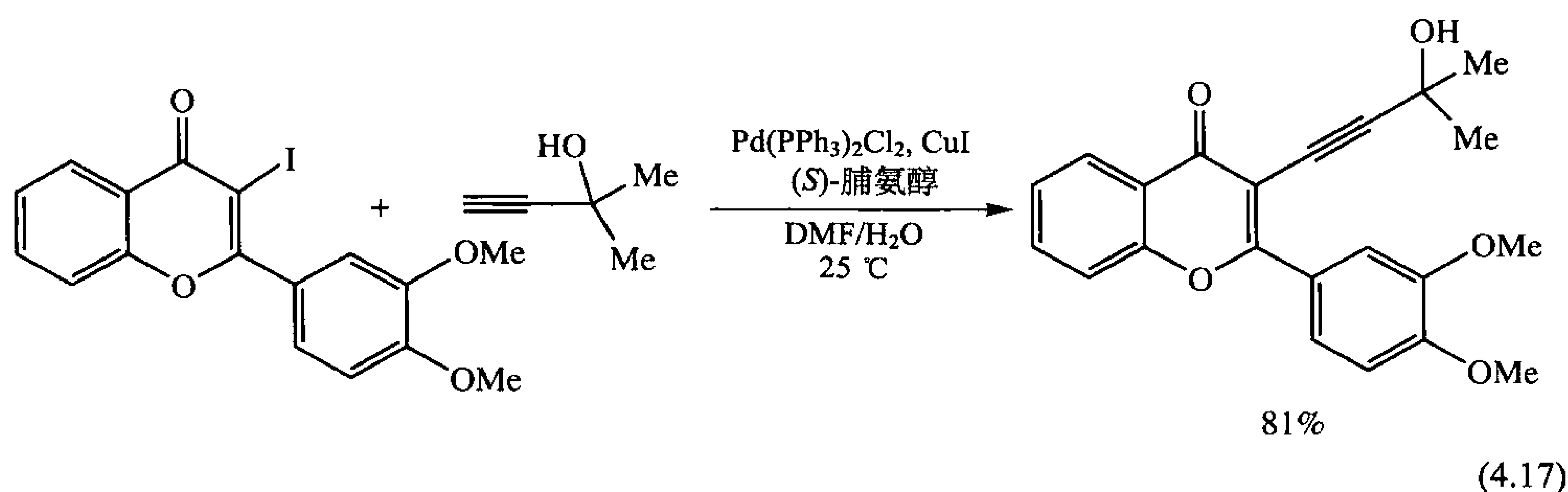


(4.16)

Kotschy 等也报道了钯/碳催化的水相 Sonogashira 反应。在有 Pd/C，CuI，PPh_3 和$^iPr_2NH$ 碱时，末端炔烃能顺利地与芳基溴或氯化物，如 2-吡啶氯化物，4-甲基苯基溴化物等，在二甲基乙酰胺（DMA）/H_2O 中反应给出预期的炔烃产物。Wang 等报道了在有钯/碳、氟化钾、碘化亚铜和三苯基膦存在时，水介质（THF/H_2O，v/v=3∶1）中 60 ℃下进行的高效末端炔烃与芳香碘化物或溴化

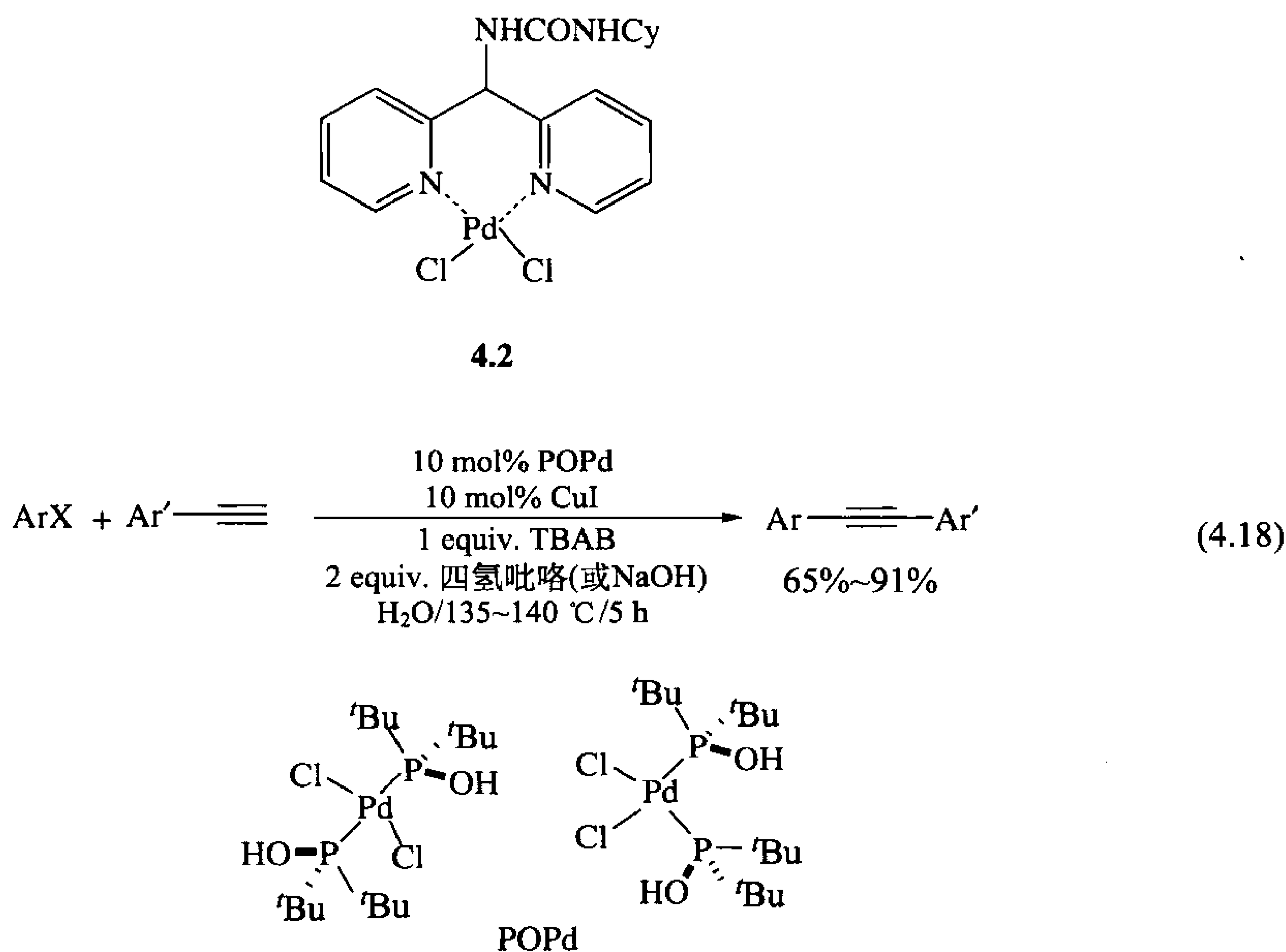
物的交叉偶联反应[35]。钯粉很容易被回收，而没有明显地失去催化活性。

近来，Pal 等发现，(S)-脯氨醇能促进在钯-铜催化条件下，水/DMF 中进行的末端炔烃与 3-碘代黄酮的偶联反应，给出 3-炔基取代的黄酮，这是一类具有潜在生物兴趣的化合物（反应式 4. 17)。碘苯与末端炔烃在室温下的偶联反应，不需加入共溶剂，30 min 内即可完成，以良好的产率生成所期望的产物[36]。

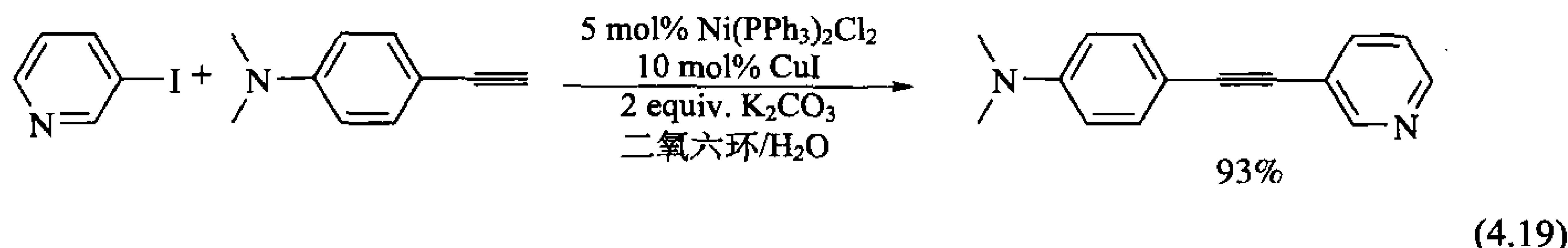


(4.17)

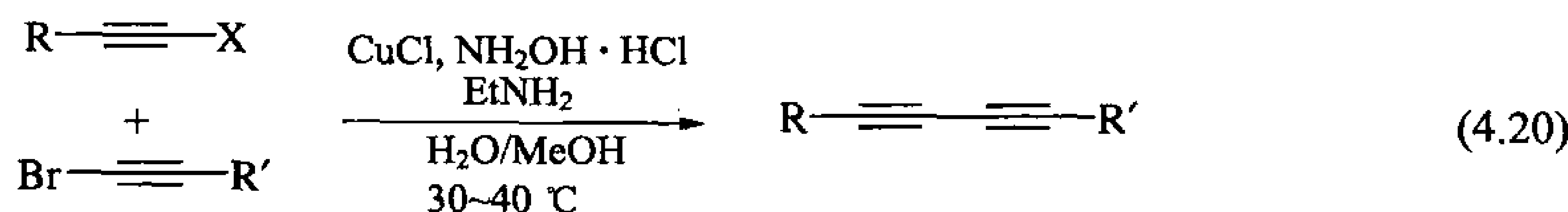
带有较弱的富电子配体的钯催化剂，如以 2,2-二吡啶基甲基胺为基础的钯络合物（**4. 2**)，对芳基碘化物或溴化物与末端炔烃的偶联反应是有效的，有四氢吡咯和四丁基乙酸铵（TBAB）存在时，反应在水中，100 ℃下进行[37]。但是，在此反应条件下，反应在 NMP 溶剂中比在水中更快。也有报道，钯-三价膦酸（POPd）是芳基炔与芳基碘化物、溴化物或氯化物的水中 Sonogashira 交叉偶联反应的高效催化剂（反应式 4. 18)[38]。



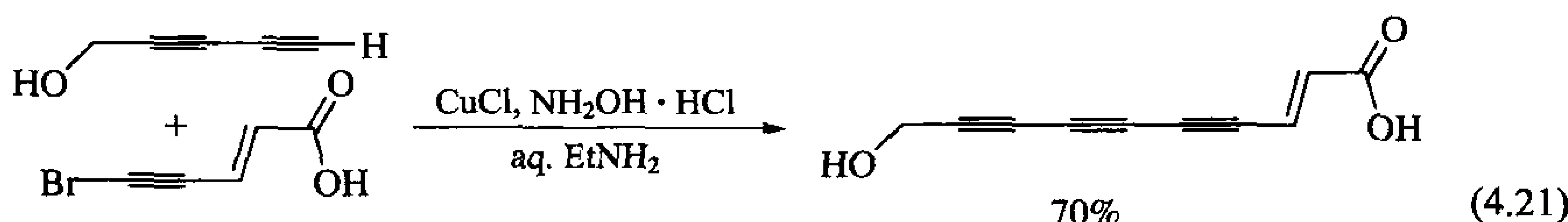
除了钯催化剂，镍也被发现是水相 Sonogashira 反应的有效催化剂。近来，Beletskaya 等报道了 $Ni(PPh_3)_2Cl_2/CuI$ 催化的水相末端炔烃与芳基碘化物的 Sonogashira 偶联反应，产率很高（反应式 4.19）[39]。



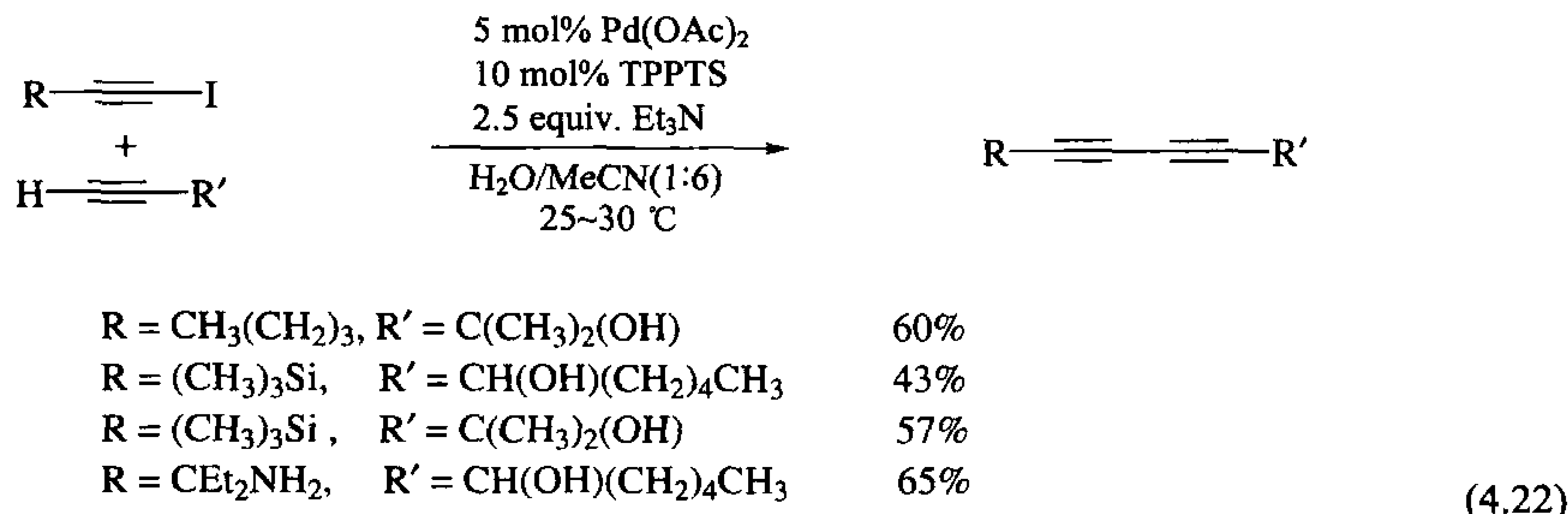
为了发展炔基间的氧化偶联反应，1955 年 Chodkiewicz 和 Cadiot 考察了 Cu(Ⅰ)催化的末端炔烃与 1-溴炔的水相杂偶联反应，反应在有胺存在时进行，以良好产率（50%～90%）生成预期的产物（反应式 4.20）[40]。



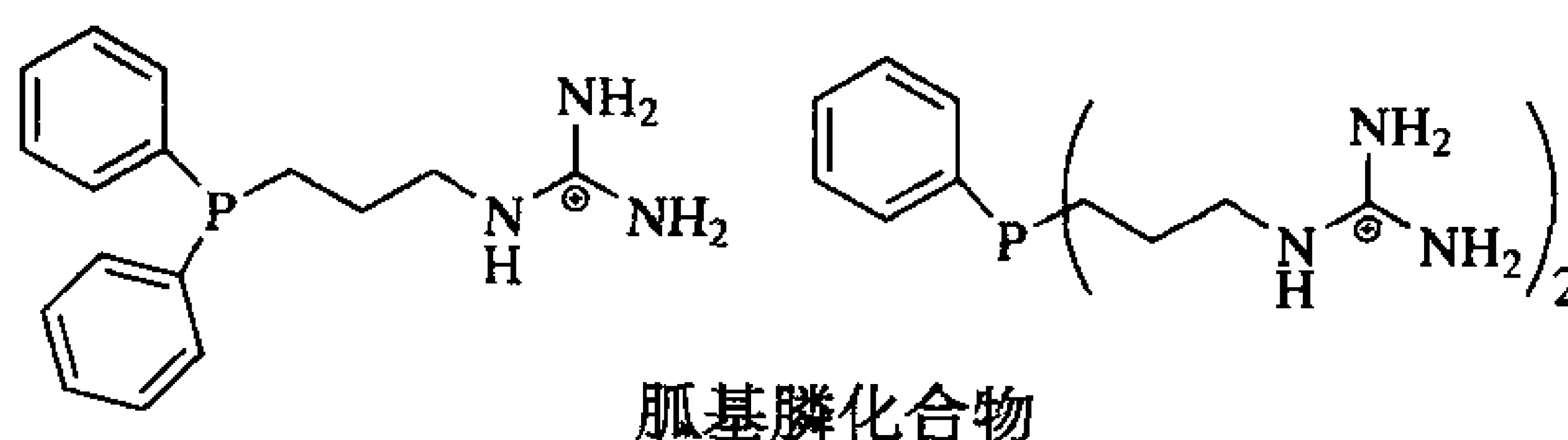
之后，Jones 等将 Cadiot-Chodkiewicz 偶联反应应用于合成三炔酸，一类真菌类聚乙炔（反应式 4.21）[41]。



Amatore 等发展了末端炔烃与 1-碘炔的水相交叉偶联反应，采用由 $Pd(OAc)_2$ 和磺化的三苯基膦，$P(C_6H_4\text{-}m\text{-}SO_3Na)_3$（TPPTS），原位生成的水溶性 Pd(0) 催化剂，不必加入 Cu(Ⅰ) 促进剂，以中等产率（43%～65%）得到二炔化合物（反应式 4.22）[42]。



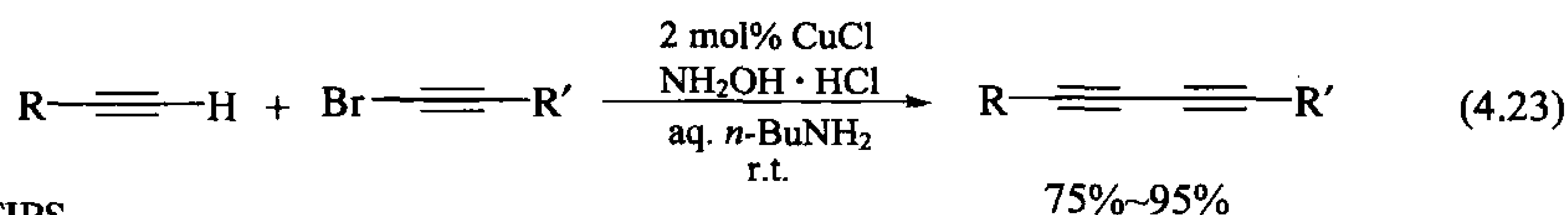
同时，Schmidtchen 等比较了含亲水胍离子（**4.3**，**4.4**）的阳离子膦配体和阴离子膦配体（TPPTS）对此类钯催化偶联反应的影响。他们发现，阳离子配体对偶联反应是有效的，但比 TPPTS 效果差[43]。



胍基膦化合物

4.3　　　　4.4

近来，Marino 等报道了大位阻的三烷基硅基保护的炔与 1-溴炔的 Cadiot-Chodkiewicz 交叉偶联反应，反应在水/胺中进行，形成多种不对称的二炔化合物，产率良好（75%～95%）（反应式 4.23）[44]。

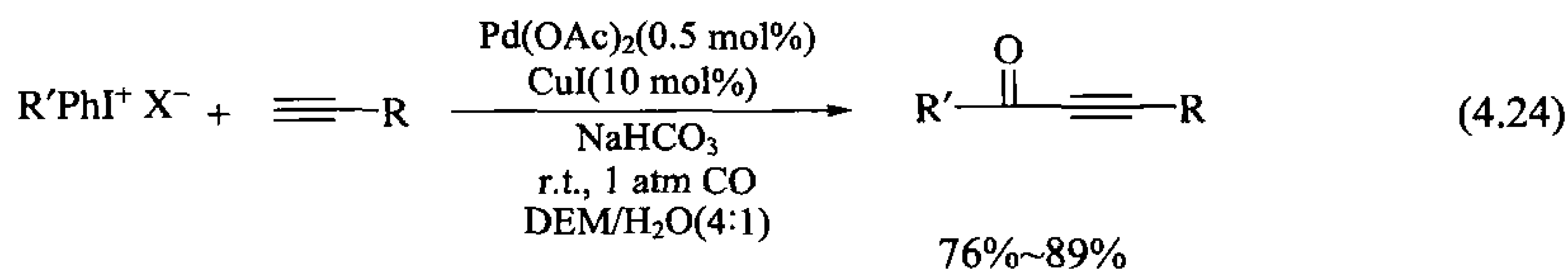


R = TES, TBS, TIPS

TES:三乙基硅基(triethylsilyl), TBS:叔丁基二甲基硅基(*tert*-butyldimethylsilyl),
TIPS:三异丙基硅基(triisopropylsilyl)

R′ = $C(CH_3)_2(OH)$, CH_2OH, CH_2NMe_2, $CH_2CH_2CH_3$, $(CH_3)C{=}CH_2CH_2OH$, 1-环己烯基(1-cyclohexenyl)

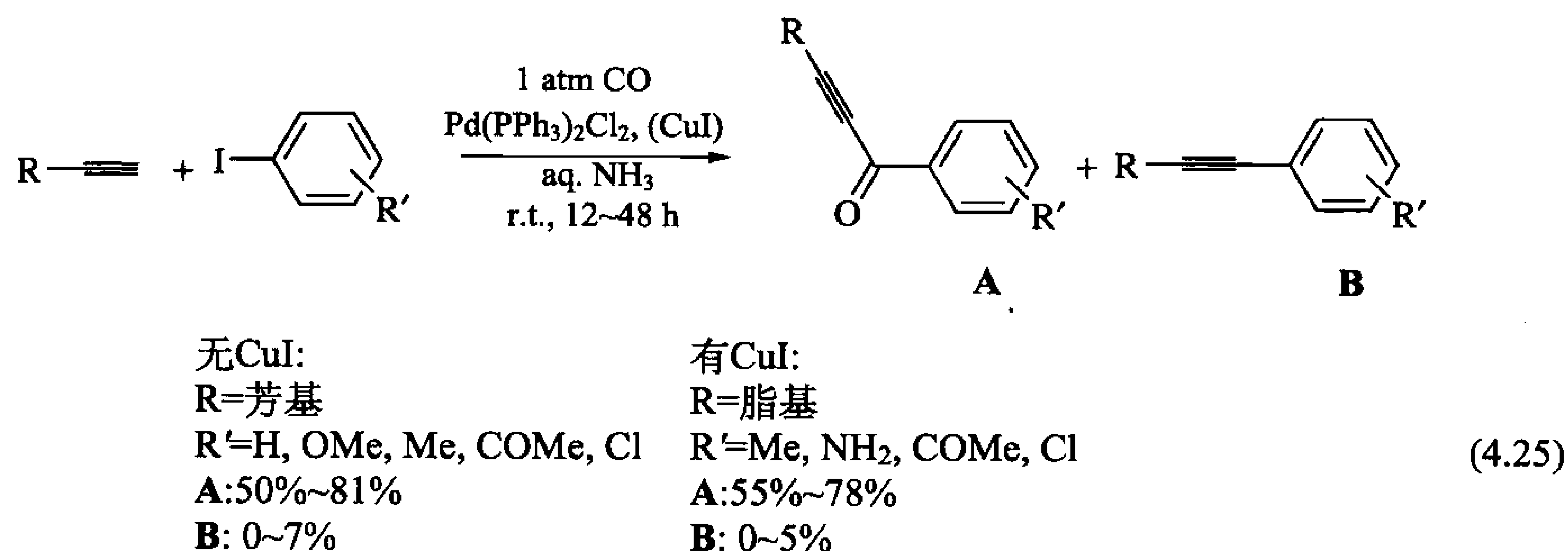
羰基化的 Sonogashira 偶联反应是构建共轭炔酮的重要方法。对于末端炔烃的羰基化 Sonogashira 偶联反应，以水为介质是很有效的。Kang 等已发现，有 Pd/Cu 催化剂存在，1 atm CO 气氛下，碘鎓离子盐很容易与末端炔烃发生羰基化偶联反应，反应在水介质中，室温下进行，给出预期的 α，β-乙炔基酮产物（反应式 4.24）[45]。在末端芳基炔烃的情况下，单独使用钯或铜催化剂也是有效的。



R′=Ph, 4-$MeOC_6H_4$, 2-噻吩基, (*E*)-PhCH═CH
R=Ph, Bu
X=BF_4, OTs

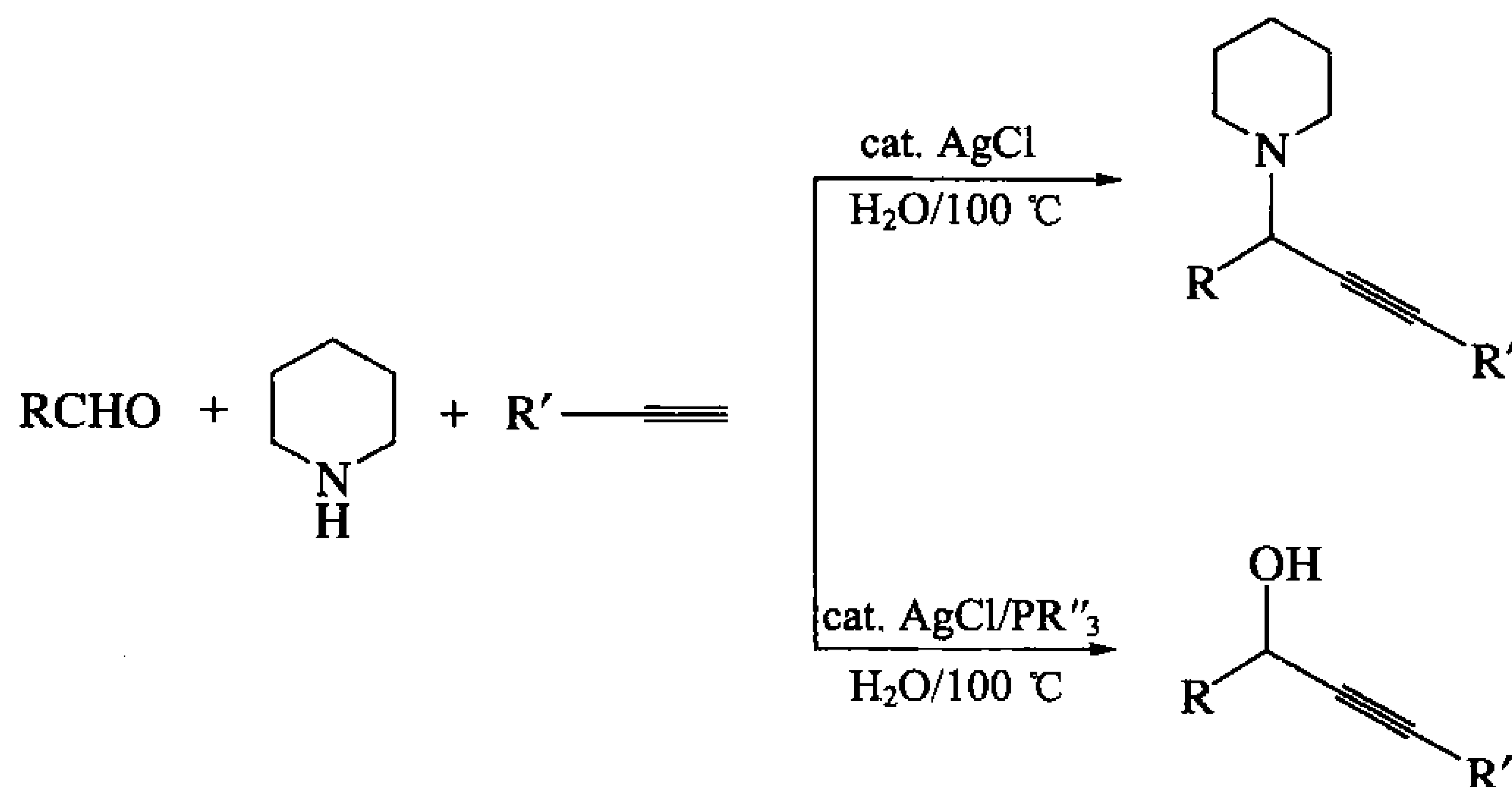
近来，Mori 等报道了苯乙炔与芳基碘化物的羰基化偶联反应，体系中有 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$/CuI，水/氨和一氧化碳（1 atm），反应在室温下进行，以良好的产率给出相应的共轭炔基酮 **A**，而没有得到非羰基化的偶联产物 **B**（反应式 4.25）。现已发现，对于这类偶联反应，在水/氨（2 mL 水和 3 mL 四氢呋喃的混合溶剂）中比使用过量的叔胺作溶剂有效得多。例如，用 4-甲氧基-1-碘苯处理苯乙炔，室温下，在叔胺中，常压一氧化碳气氛下，有 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$（1 mol%）存在时，给出仅有 11%产率的羰基化偶联反应产物。相反，当反应溶剂改变为 2 mL 氨水溶液

(0.5 mol/L) 时，结合使用 3 mL 四氢呋喃，羰基化偶联反应产物的产率达到 72%[46]。



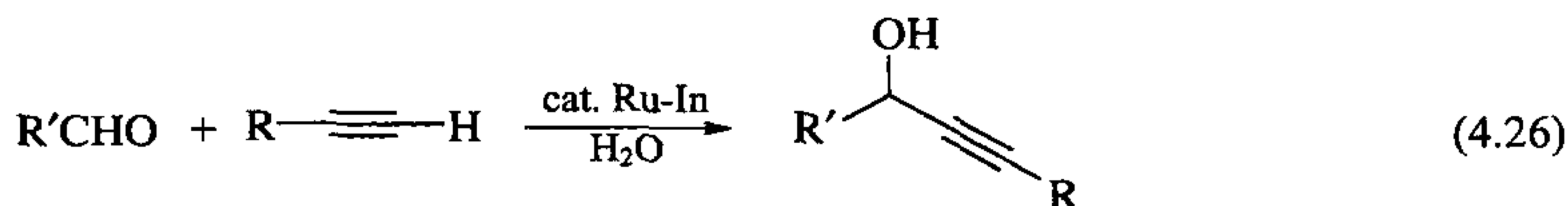
4.1.4 炔烃与羰基化合物的反应

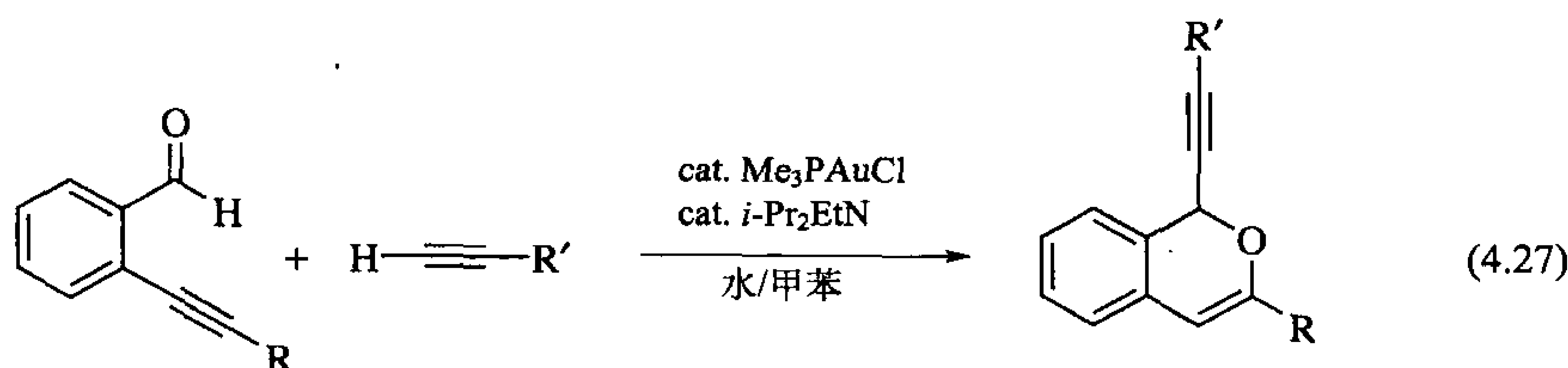
在有机合成中，炔丙基醇是著名的多样性砌块。它们的传统的合成方法是：采用化学计量的有机金属试剂，如 Grignard 试剂或烷基锂试剂，在无水的有机溶剂中进行酮和醛的炔基化反应，现在，该合成方法已被催化反应体系所替代。近来，Li 等发现，通过 C—H 活化实现高效的加成反应，在水中，各种醛与苯乙炔的反应被双金属 Ru-In 催化体系催化给出 Grignard 类型的亲核加成产物（反应式 4.26）[47]。可以确信，在反应中，钌试剂催化了整个反应过程，而铟则是活化羰基官能团。之后，Li 及其合作者发现，银络合物，如 $(CD)_3PAgCl$，对水中末端炔烃与醛的加成反应是更有效的催化剂[48]。令人感兴趣的是，有胺存在时，对于水中醛与炔的反应，膦配体起到显著的化学开关的作用。在有膦配体时，银催化单一的醛-炔偶联反应，而没有膦配体时，只发生醛-炔-胺（A^3）偶联反应（图示 4.3）。同样，Li 及其合作者采用金-膦络合物作为催化剂发展了末端炔烃与 *ortho*-炔基芳基醛的水中高效炔基化-环化反应，生成 1-炔基-1*H*-异



图示 4.3

苯并吡喃（反应式 4.27）[49]。反应被给电子的膦配体和水双促进，同时也受到螯合作用的控制。

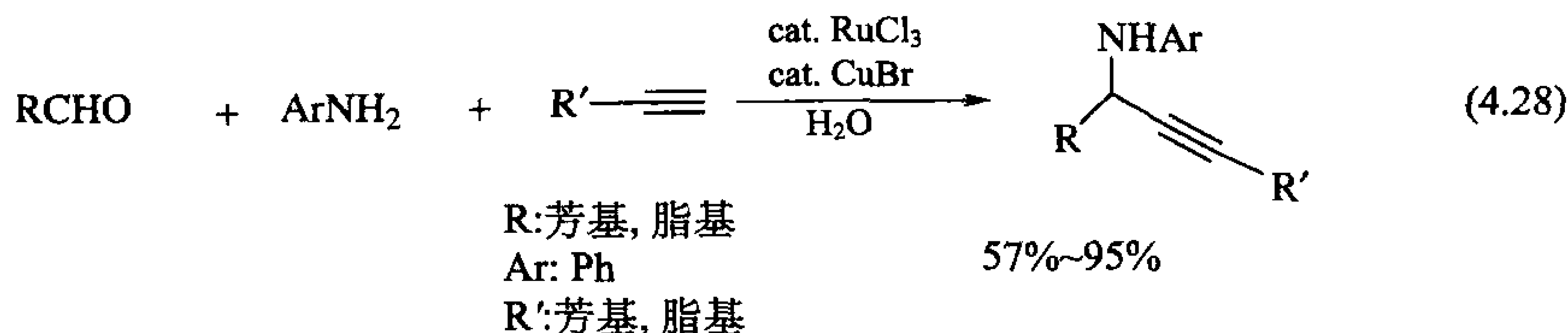


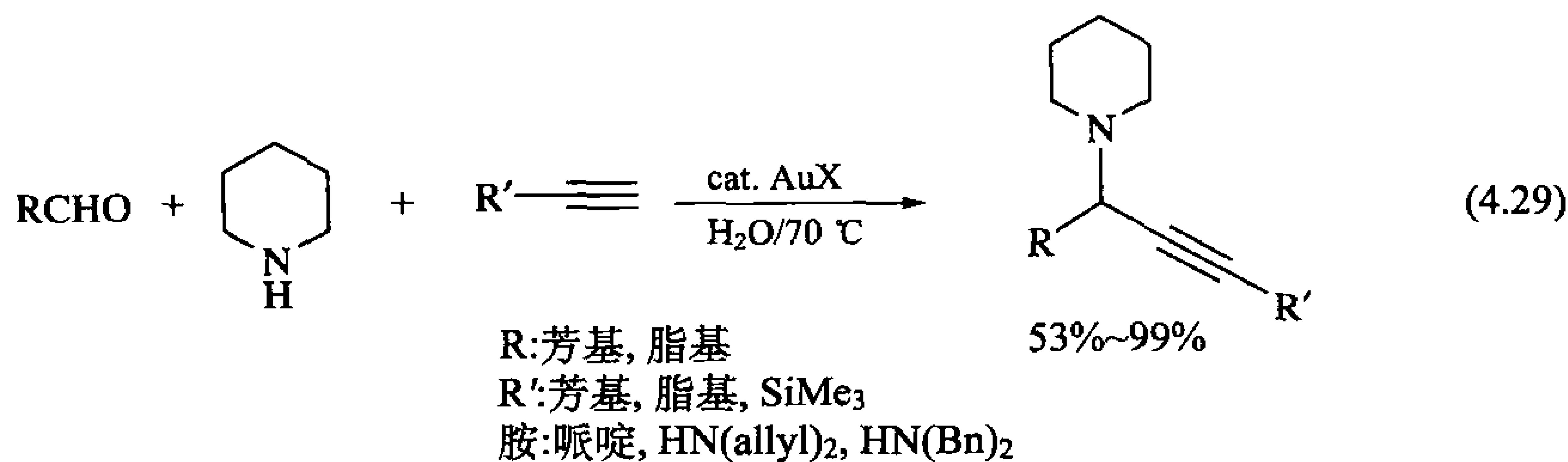


4.1.5　炔烃与含 C═N 键化合物的反应

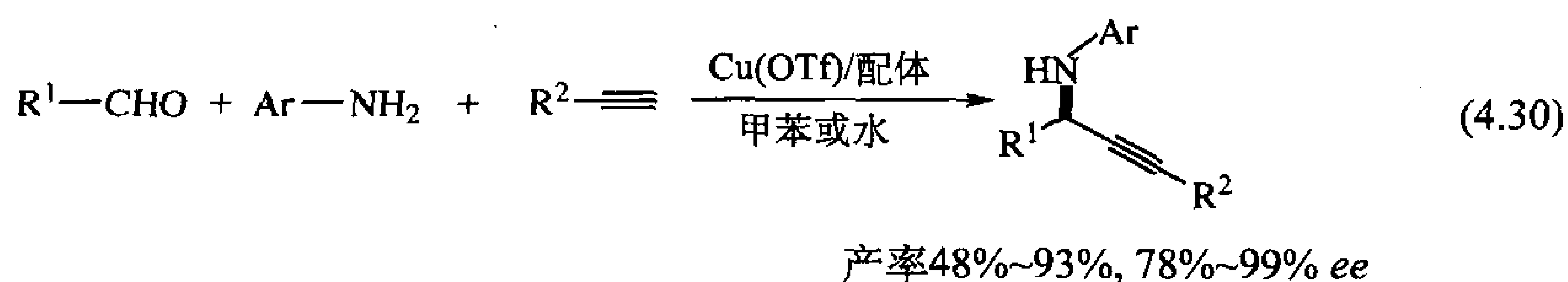
4.1.5.1　对 C═N 键的加成

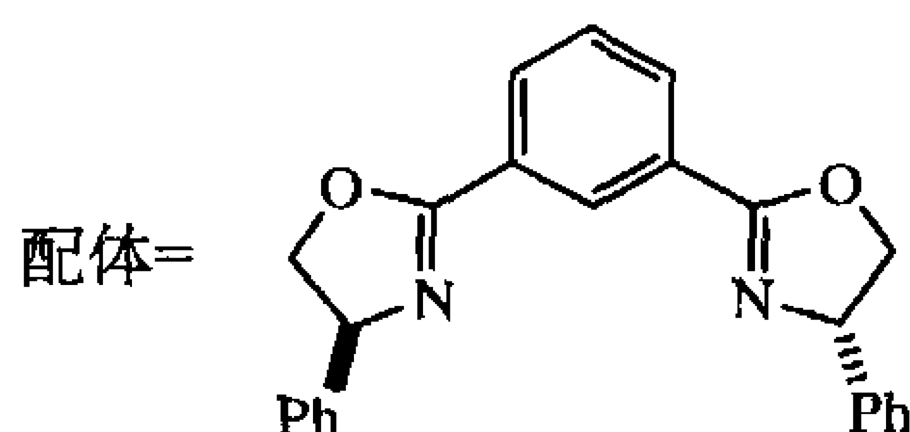
末端炔烃对亚胺的加成是一类非常重要的反应，因为反应生成的炔丙基胺是很有用的合成中间体，本身也显示出宽泛的生物活性[50]。2002 年，Li 等报道了首例高效催化的炔烃对各种亚胺的加成反应，通过在水中温和条件下 Ru/Cu 催化剂对 C—H 的活化作用，反应生成炔丙基胺（反应式 4.28）[51]。但是，这个方法局限于芳基胺与醛反应生成的亚胺。一年后，他们又发展了金催化的末端炔烃对亚胺的加成反应，此时，亚胺可从各种类型的胺与醛反应得到（反应式 4.29）[52]。近来，他们还发现，Ag(I) 盐，特别是 AgI，对这类反应也很有效，特别是对从脂肪醛生成的亚胺的反应有效[53]。





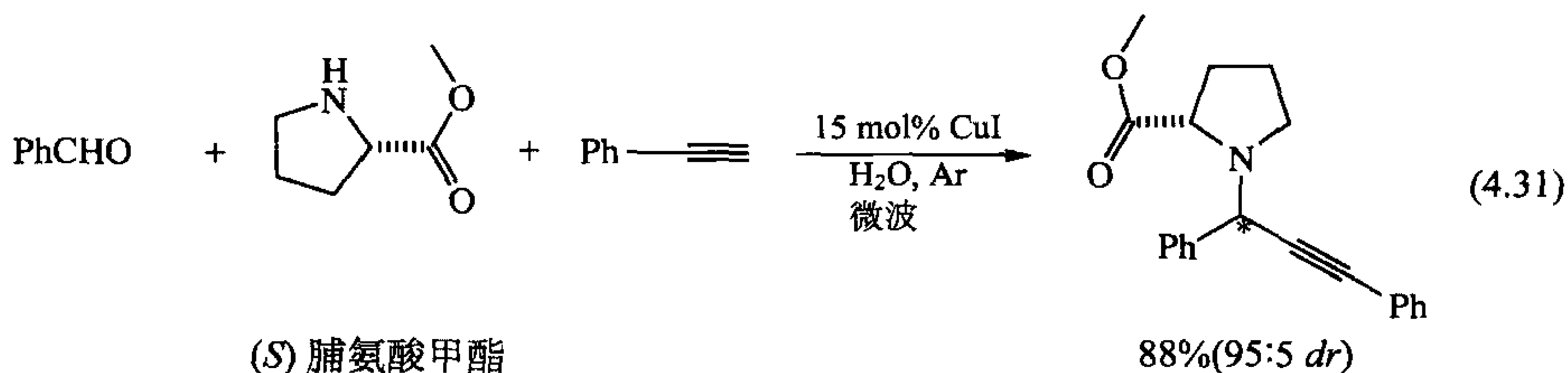
接着，Li 等将其扩展到以手性 Cu(Ⅰ)-双(噁唑啉基)吡啶(pybox)络合物催化的炔烃对亚胺的水中对映选择性加成反应。他们观察到，虽然单独采用 Cu(Ⅰ)能得到预期的产物，但转化率低。低的催化活性可能是由于炔基铜的 C—Cu 键很强，而反应活性低。他们设想，引入强配位和富电子的配体可能减弱强的 C—Cu 键。因此，为了得到对映选择性加成反应的产物，将 Cu(Ⅰ) 催化剂结合某些双（噁唑啉基）配体一起考察水中反应的情况。最后发现，采用配体 **4.5**-Cu(OTf) 络合物实现了首例末端炔烃对亚胺的对映选择性加成反应，给出相应的产物，(+)-炔丙基胺，在水中的反应活性（产率 48%～86%）和对映选择性（78%～91% *ee*，在有机溶剂中能达到 99.6% *ee*）都很高（反应式 4.30）[54]。





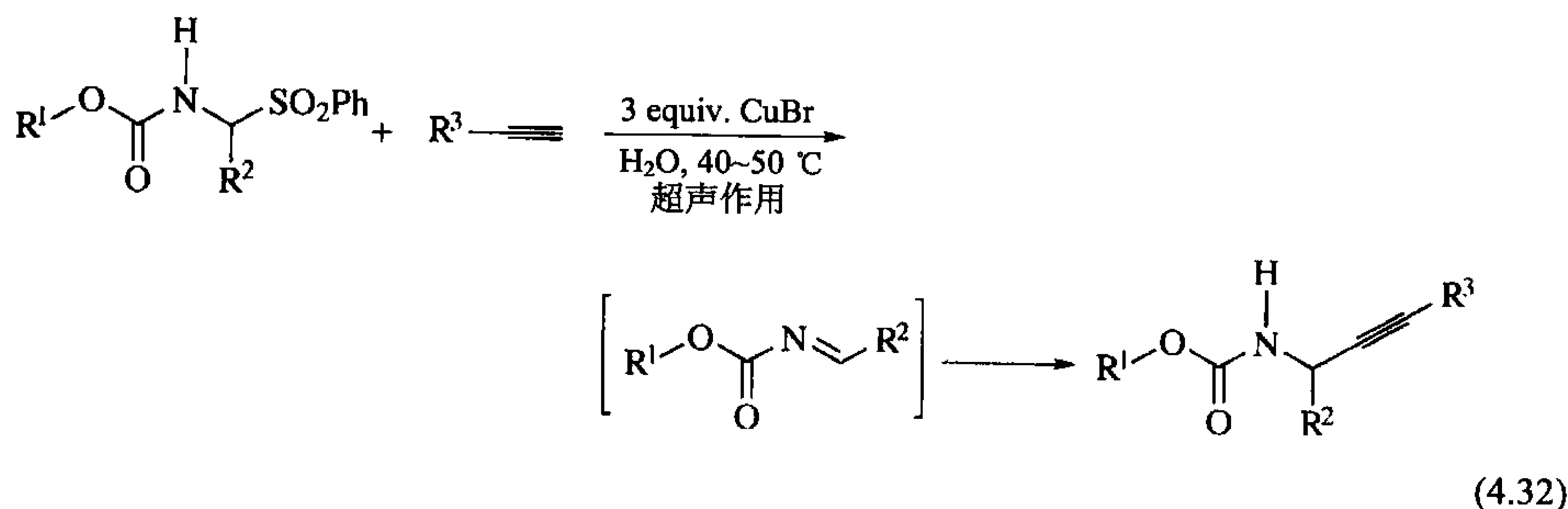
4.5

之后，有许多改善反应条件的报道，包括微波促进的反应。因为水有高介电常数，用作溶剂对微波条件下的反应特别有利[55]。Tu 等报道了醛、炔和胺的高效三组分偶联反应生成炔丙基胺，在水中微波照射下，单独使用 Cu(I) 即能催化反应进行。此外，采用（S)-脯氨酸甲酯（proline methyl ester）作手性胺源，能得到高纯的手性炔丙基胺（反应式 4.31）[56]。

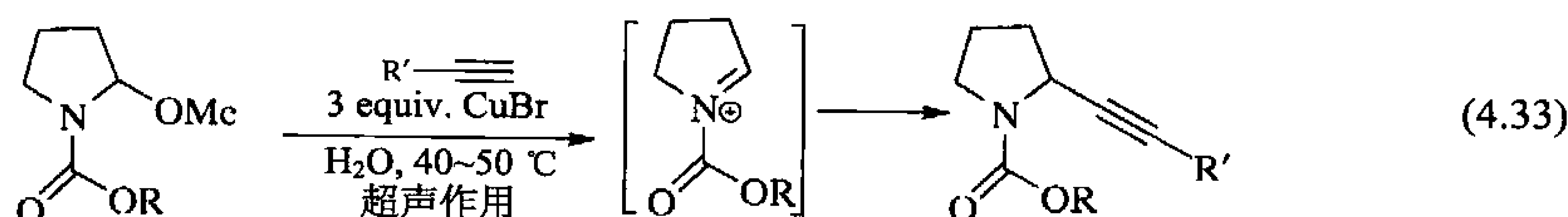


另一个末端炔烃对 C═N 加成反应的例子是，炔烃与原位产生的 *N*-酰基亚胺（反应式 4.32）和 *N*-酰基亚胺离子（反应式 4.33）的偶联反应。2002 年，Li 等发展了 Cu(Ⅰ) 参与的炔烃与 *N*-酰基亚胺和 *N*-酰基亚胺离子的水中偶联反应，

生成炔丙基胺衍生物[57]。活化的亚胺衍生物和亚胺离子衍生物分别被认为是这些反应的中间体。

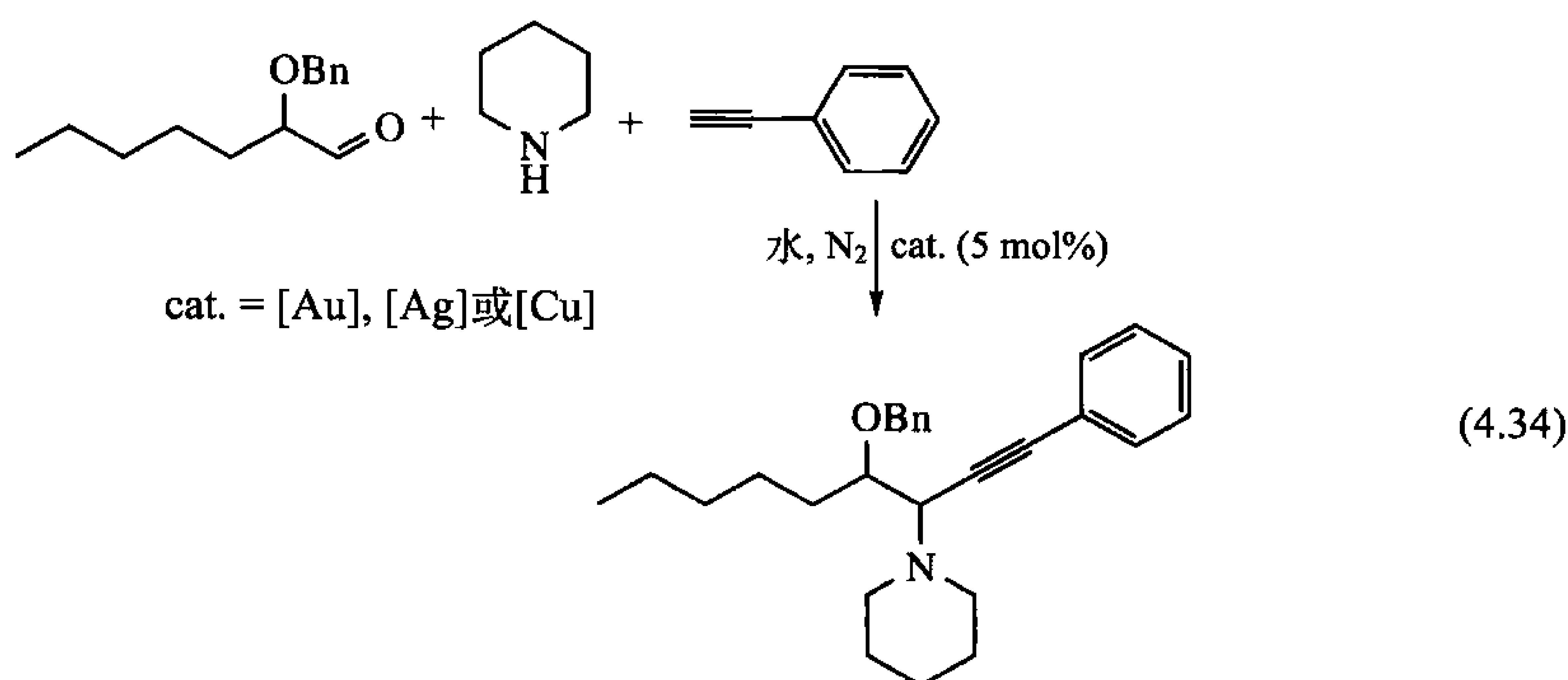


(4.32)



(4.33)

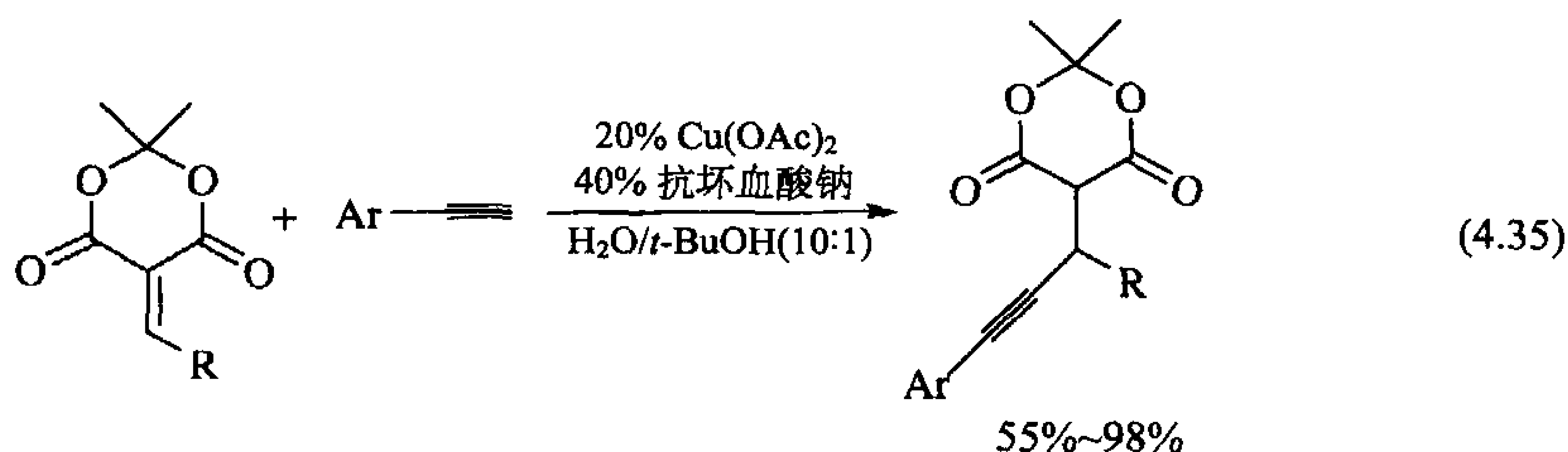
近来的研究表明，α-氧代醛、炔和胺的水中三组分反应可采用金、银和铜催化剂（反应式 4.34）[58]。对这类反应，Au(Ⅰ)是最有效的催化剂，以良好的产率和中等的非对映选择性给出炔丙基胺。另一方面，银催化剂对非配位的α-烷基取代醛有最佳的催化活性。



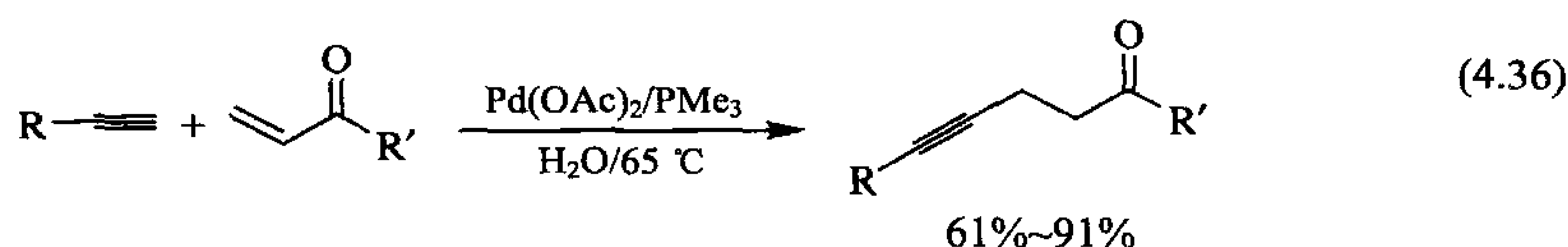
(4.34)

4.1.6 与末端炔烃的共轭加成

直到最近，末端炔烃对碳-碳双键的加成反应才被开发，这可能是因为C═C键并不像 C═N 或 C═O 那样，是好的亲电试剂。2003 年，Carreira 等报道了首例铜催化的水中末端炔烃与 C═C 的共轭加成反应。有 $Cu(OAc)_2$ 和抗坏血酸钠（sodium ascorbate）时，与 Meldrum 酸衍生物的反应能在水中进行（反应式 4.35）[59]。但是，这个方法局限于带有两个拉电子基团的 C═C 双键。



另一方面，Li 等报道了首例钯催化的末端炔烃对乙烯基酮的水中 1,4-加成反应，反应产率很高（反应式 4.36）[60]。几乎同时，Chisholm 等报道了，有三(*o*-甲氧基苯基）膦时，水/二氧六环溶液中，Rh(acac)$(CO)_2$（acac＝乙酰乙酮）催化的同类反应[61]。但是，两个方法都局限于没有取代基的乙烯基酮。



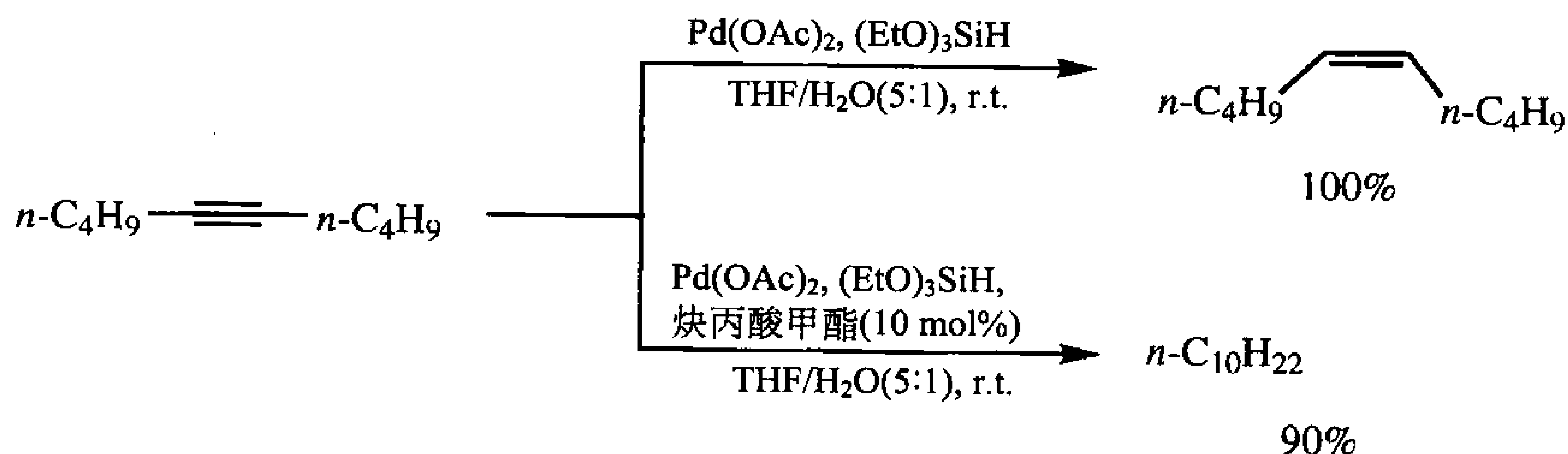
4.2 C≡C 键的加成反应

4.2.1 还原反应

与烯烃类似，许多炔能在水或水/有机介质中被各种过渡金属催化氢化。应用一定的催化剂，反应可选择性地停留在烯烃阶段。例如，采用水溶性催化剂{[$RuCl_2$(*m*-TPPMS)$_2$]$_2$} 和过量的磺化的膦配体，水/有机两相体系中，二苯基炔和 1-苯基-1-丙炔被氢化为 1，2-二取代烯。含有催化剂的水相的 pH 对反应的立体化学有很大的影响，在酸性条件下，得到的几乎完全是 *Z* 式选择性[62]。烯烃和炔烃也能用三乙氧基硅烷还原，采用催化剂乙酸钯(Ⅱ)，反应介质是水和 THF 混合溶剂，反应在环境温度下进行，给出相应的氢化产物[63]。水的加入对此类反应过程是最关键的。采用三乙氧基硅烷进行非活化的内炔烃（internal alkyne）的氢化反应被 Pd$(OAc)_2$ 催化，给出（*Z*)-烯烃，而没有生成相应的烷烃。但是，加入催化量的丙炔酸甲酯，内炔烃能被还原到烷烃（图示 4.4）。采用水以及钛(Ⅱ) 络合物，炔烃的氢化反应也能以光化学的方式进行[64]。此外，也考察了在超临界水或水相光照条件下的炔烃氢化反应[65]。

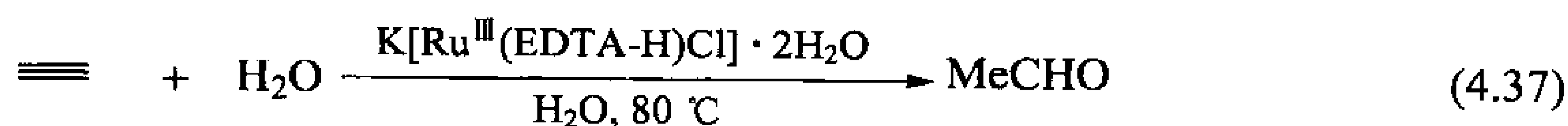
4.2.2 水的加成

炔烃的水合反应通常能生成醛或酮，长时间以来在工业界已得到广泛应用。水介质中进行的乙炔水合反应可回溯到 20 世纪 30 年代，当时已有报道，在有硫



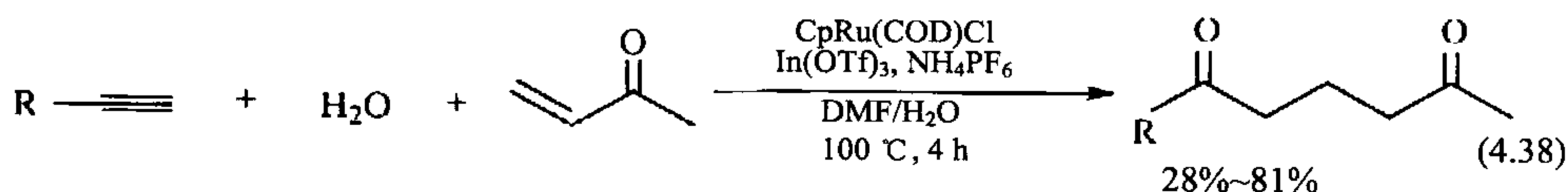
图示 4.4

酸汞和硫酸时，乙炔被转化为乙醛[66]。但是，直到近期才有进一步的研究报道。1990 年，Taqui Khan 等报道了水溶性络合物，$K[Ru^{III}(EDTA\text{-}H)Cl]\cdot 2H_2O$，催化的乙炔水合反应，无污染地生成乙醛（反应式 4.37）[67]。



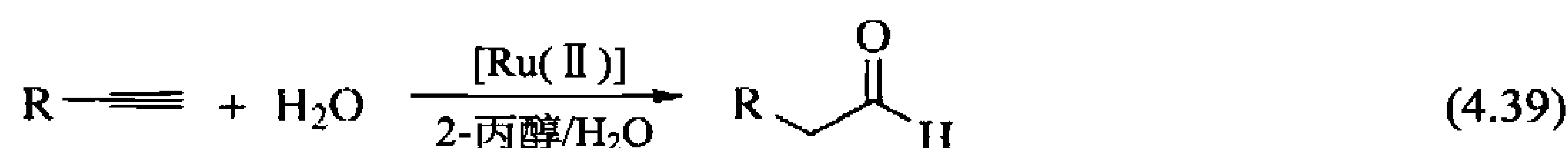
(4.37)

近来，以水对炔烃的 Markovnikov 加成反应为基础，Trost 等发展了末端炔、水和甲基乙烯基酮的三组分加成反应，以钌和铟为催化剂，在 DMF/水中反应给出 1，5-二酮（反应式 4.38）。



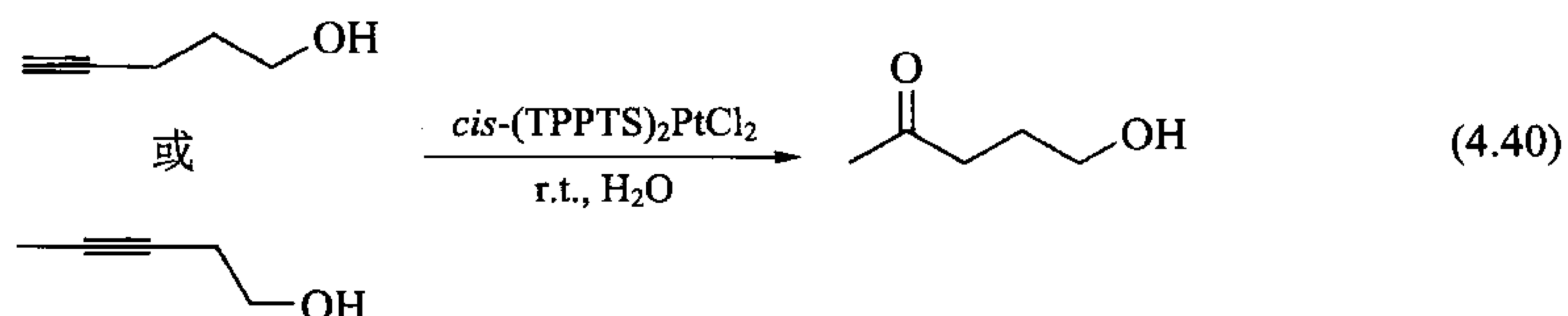
(4.38)

通常，炔烃的水合反应遵循 Markovnikov 规则，生成相应的酮化合物[68]。相反，近期也有报道，在醇/水介质（水和 2-丙醇的混合物）中，采用钌(Ⅱ)络合物，如 $\{RuCl_2(\eta^6\text{-}C_6H_6)[PPh_2(C_6F_5)]\}$[69]和 $[Ru(\eta^5\text{-}C_9H_7)Cl(PPh_3)_2]$ 为催化剂，能区域选择性地反应生成醛（反应式 4.39）[70]。



(4.39)

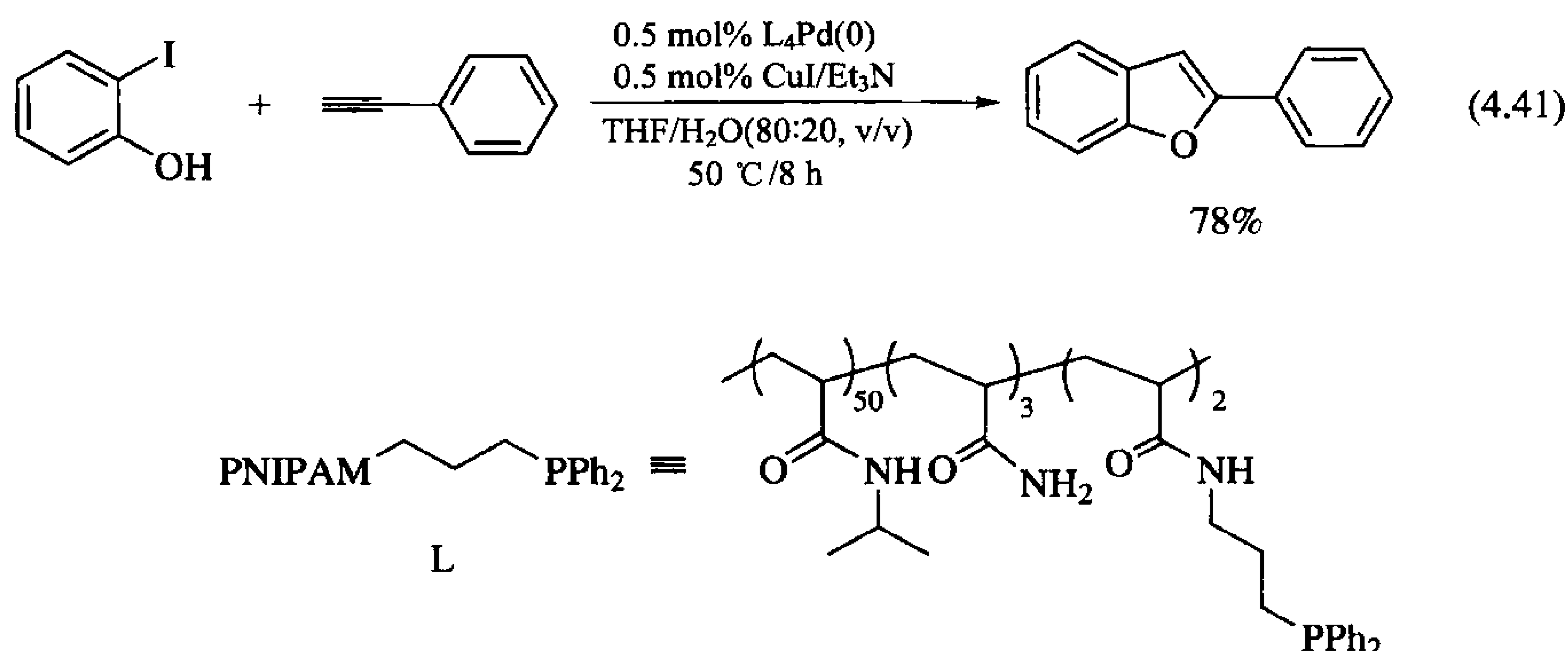
最近，Atwood 等发展了以水溶性的双齿膦配体的铂络合物 *cis*-$(TPPTS)_2PtCl_2$［TPPTS = 三(*m*-苯磺酸钠)膦］作为高效催化剂应用于水溶性的炔烃(4-戊炔-1-醇和 3-戊炔-1-醇)的水合反应（反应式 4.40）。反应给出相同的产物 5-羟基-2-戊酮，这是由于分别经历了 Markovnikov 和反-Markovnikov 水合反应的路程，可能是由于羟基官能团的参与[71]。



在相转移条件下，$(CH_2Cl)_2/H_2O$ 介质中加入 Aliquat 336，铂催化的各种脂肪和芳香醛的水合反应能生成或是 Markovnikov 反应产物（两个酮的混合物），或是羰基位于远离大基团的酮[72]。在没有相转移试剂 Aliquat 336 时，反应很难发生。近来，疏水、低载荷、烷基化的聚苯乙烯负载的磺酸（LL-ALPS-SO_3H）被开发应用于纯水中的末端炔烃的水合反应，得到产物酮[73]。在微波照射下，芳基末端炔烃的水合反应可在过热水（200 ℃）中进行，而不用任何催化剂[74]。

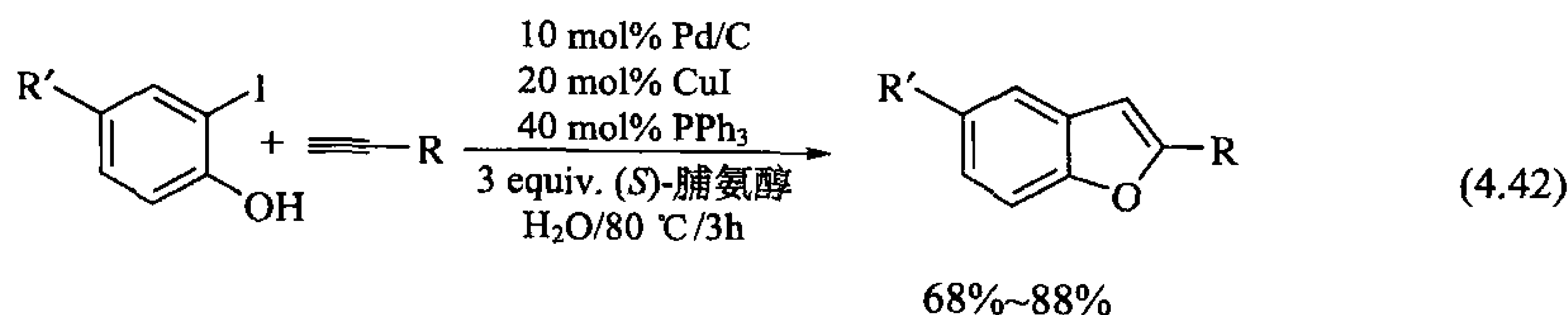
4.2.3 醇和胺的加成

炔烃的氢烷氧基化反应或醇对炔烃的加成反应，在有机化学中是一类基本的反应，可用于制备烯醇醚和各种含氧的杂环化合物，如呋喃、吡喃和苯并呋喃衍生物[75]。Bergbreiter 等发现，线型聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)（PNIPAM）聚合物显示出在水中有逆的温度-溶解度关系，即在冷水中溶解，而在热水中不溶。以此聚合物为基础，合成了可回收的均相钯催化剂[76]。PNIPAM 键合的 Pd(0) 催化剂能有效地催化 2-碘代苯酚与苯乙炔在水/THF 介质中的反应，给出产物 2-苯基苯并呋喃（反应式 4.41）。通过加热或加入己烷（在 THF 水溶液中）可回收催化剂。催化剂可重复使用达 15 次，而催化活性仅有轻微的降低。之后，Uozumi 等表明，聚苯乙烯-聚乙二醇（PS-PEG）树脂负载的两亲性钯-膦络合物也能催化此类水中反应[77]。



Pal 等发展了高效 Pd/C 催化的 2-碘代酚与末端炔烃的反应，有 PPh_3，CuI 和脯氨醇（prolinol）存在，反应在水中进行，不需加入任何有机共溶剂，给出预期的苯并呋喃产物（反应式 4.42，4.43）[78]。羟基能与反应过程很好地相容。采用脯氨醇作碱，比三乙胺（一种普通的有机碱）得到更好的产率，可能是由于

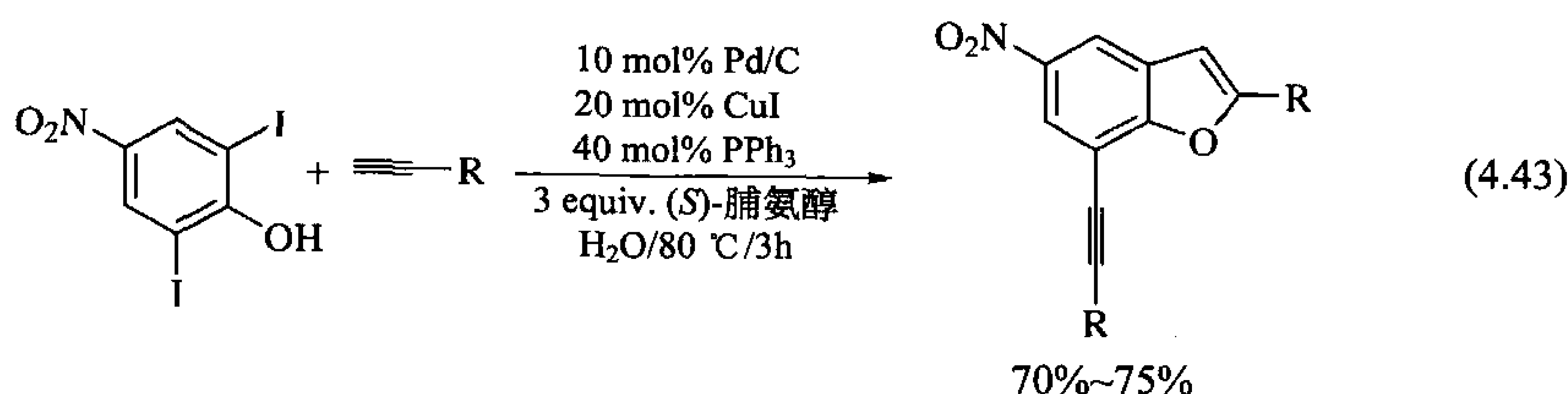
与水有更好的混溶性。



(4.42)

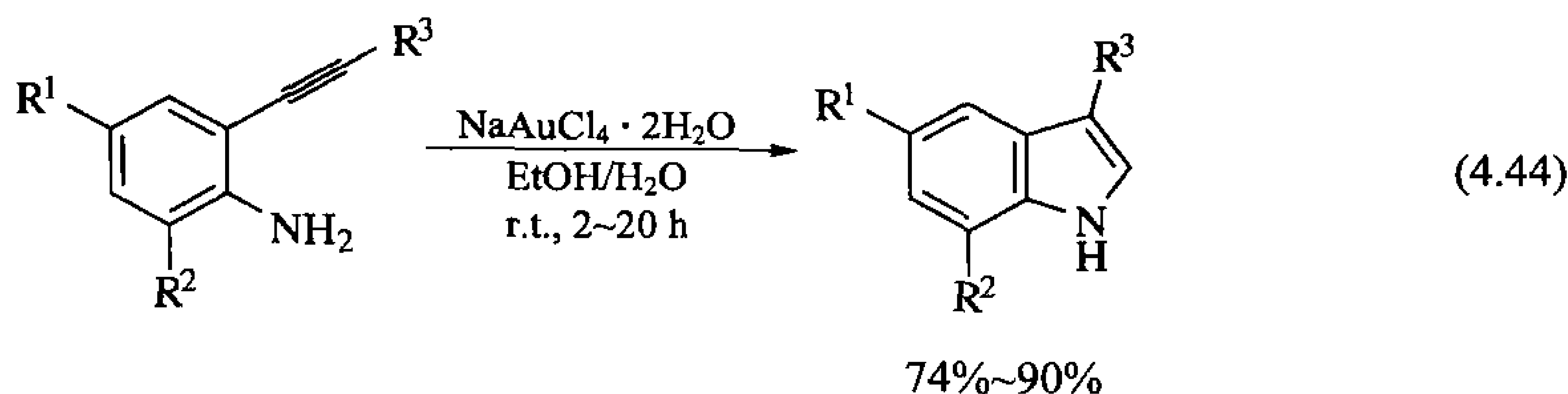
R′=H，NO_2

R=C(OH)$(CH_3)_2$，CH_2CH_2OH，CH(OH)C_2H_5，CH_2OH，CH(OH)CH_3，Ph



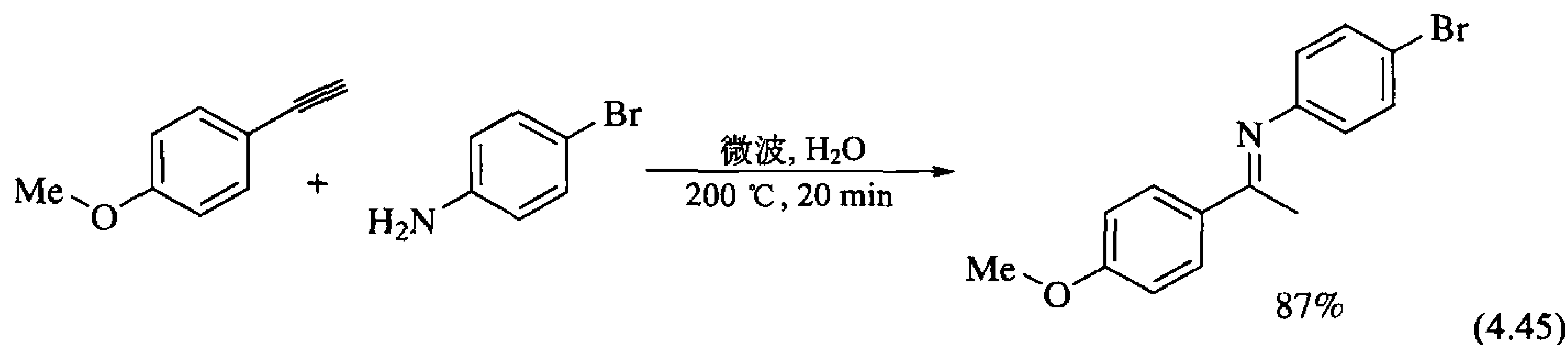
(4.43)

炔烃的氢氨基化反应为直接制备各种胺、烯胺和亚胺提供了合成方法[79]。关于这类反应已有许多报道。但是，差不多所有的反应都是在有机溶剂中进行的，一般还需要对官能团保护或采用苛刻的反应条件。近来，Marinelli 等报道了 Au(Ⅲ) 催化的水介质（EtOH/H_2O）中的炔烃氢氨基化反应，反应中 2-炔基苯胺环合以良好产率给出吲哚衍生物（反应式 4.44）[80]。但是，有时，若在乙醇/水混合物中增加水的量会导致产率下降，也许是因为降低了原料的溶解度。



(4.44)

Vasudevan 等报道了微波促进的炔烃氢氨基化反应。在微波反应器中，200 ℃下加热 1-乙炔基-4-甲氧基苯和 4-溴代苯胺在水中的混合物 20 min，不需任何催化剂，就能生成产物亚胺，产率 87%（反应式 4.45）[81]。

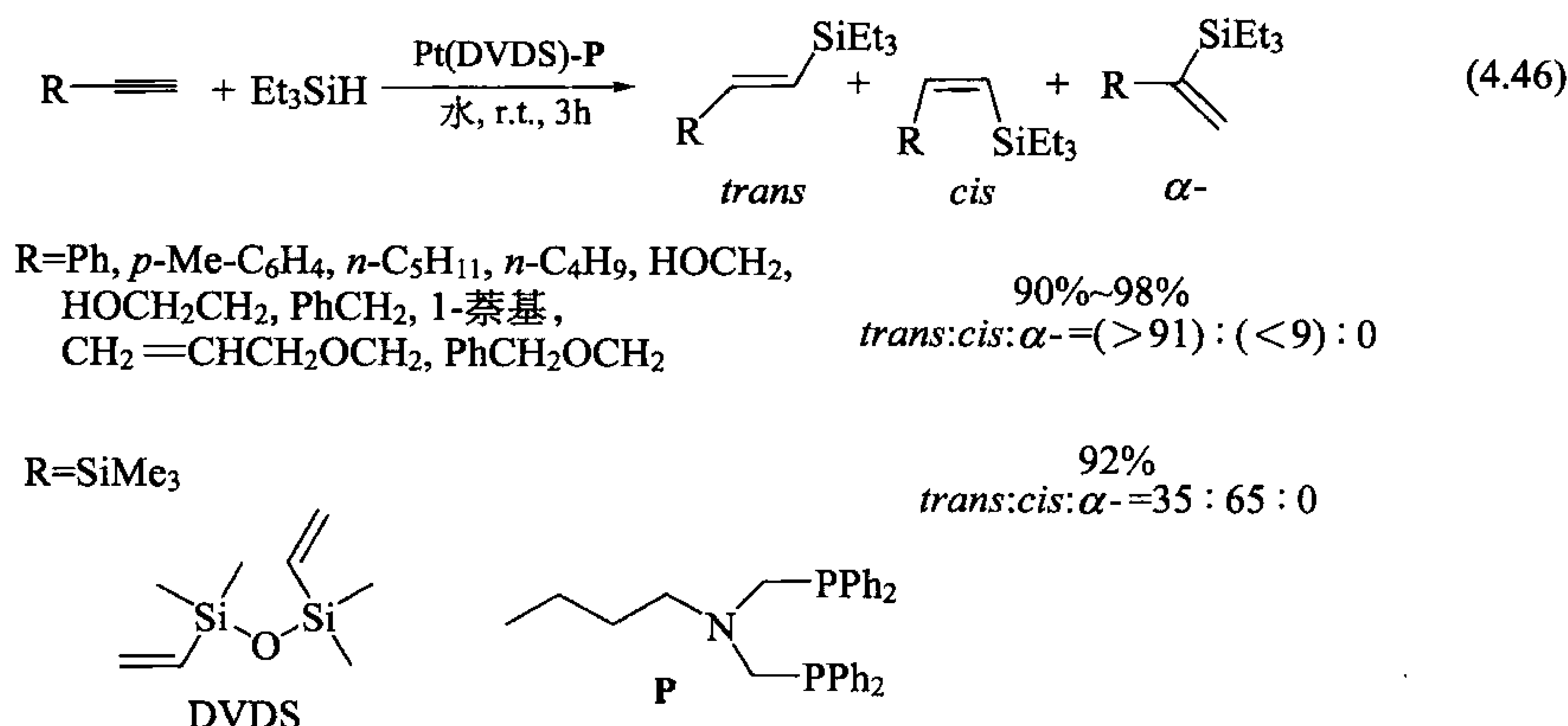


(4.45)

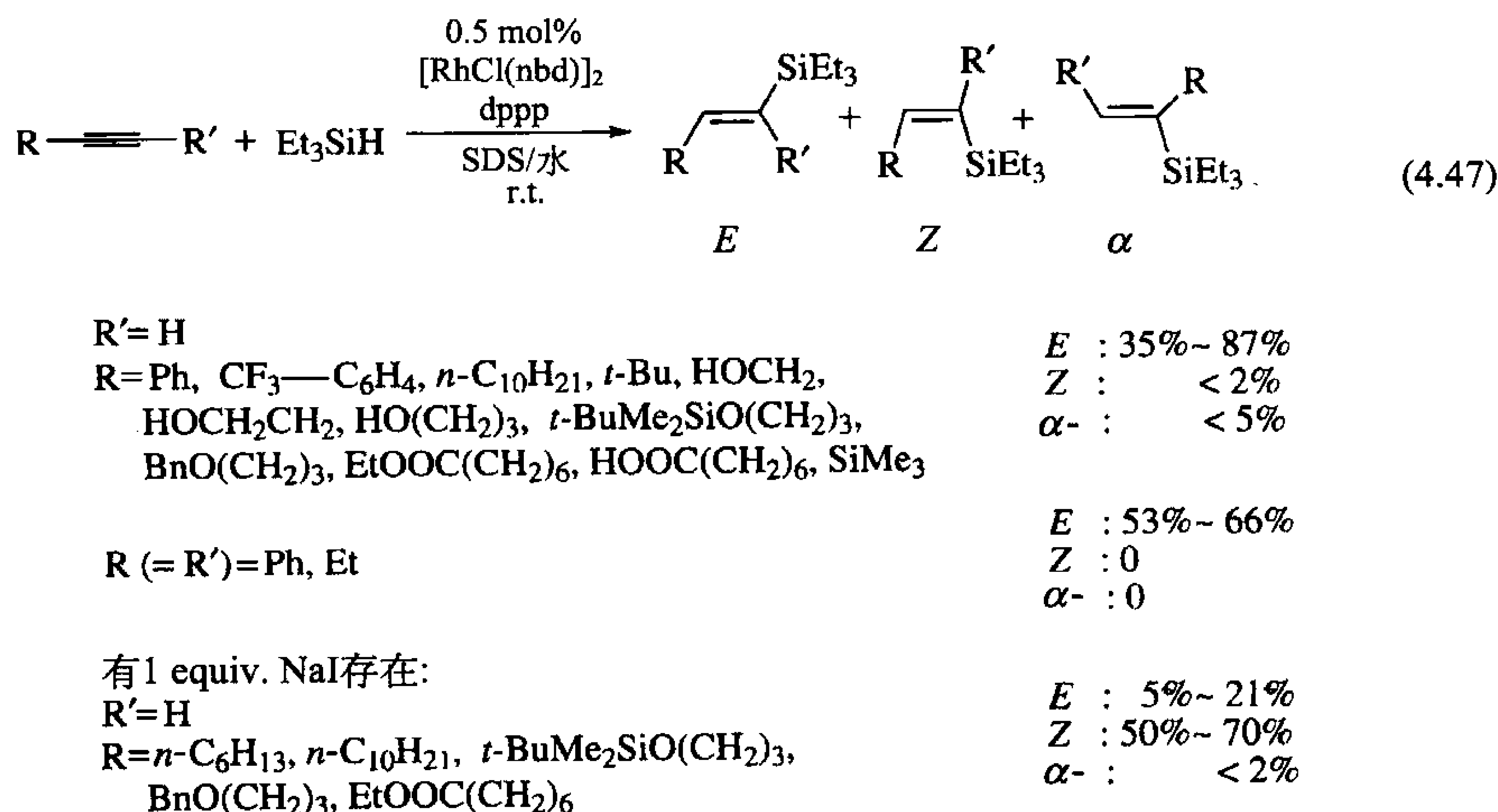
4.2.4 氢硅化和氢金属化反应

炔烃的氢硅化、氢锡化和氢锗化反应是一类重要的反应，生成许多有机合成中的活性中间体[82]。自首例使用 Speier 催化剂[84] 以来，许多炔烃氢硅化反应的

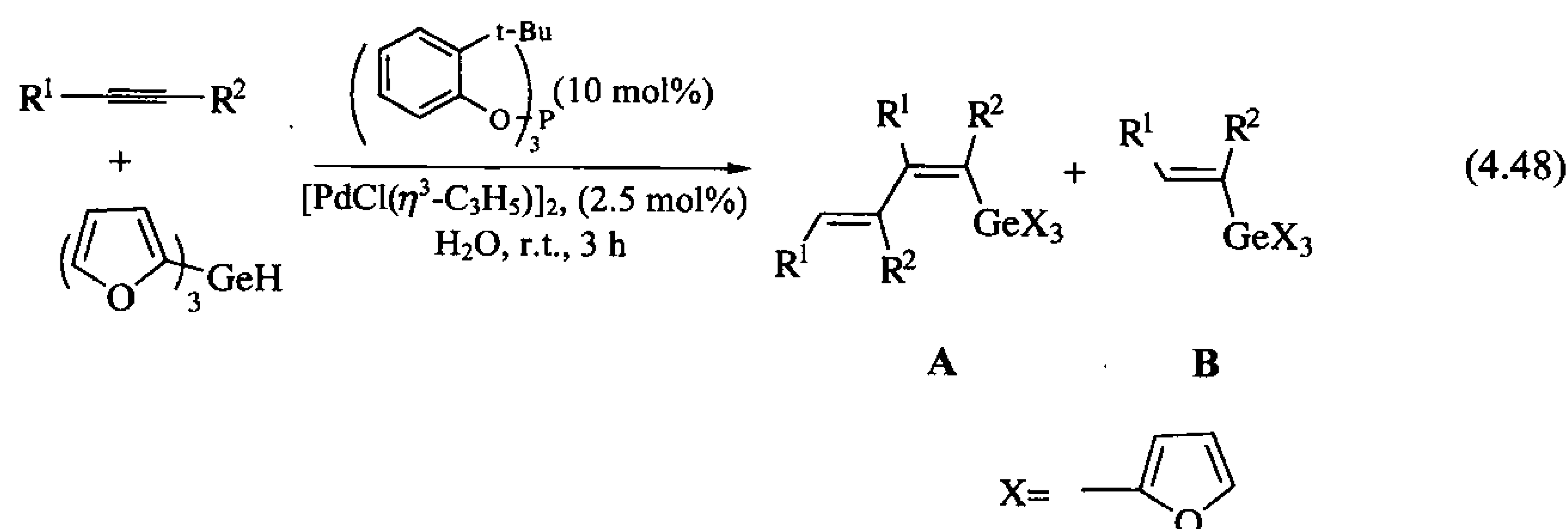
实例已有报道[83]。但是，这些反应基本上都是在无水条件下进行的。近来，Li等发展了 Pt(DVDS)-**P** 催化的高区域和立体选择性水中炔烃氢硅化反应，反应在室温下进行。大多数情况下，观察到 100% 的反式立体选择性（反应式 4.46）[85]。值得注意的是，若底物中有羟基，氢硅化反应时并不需要保护羟基。



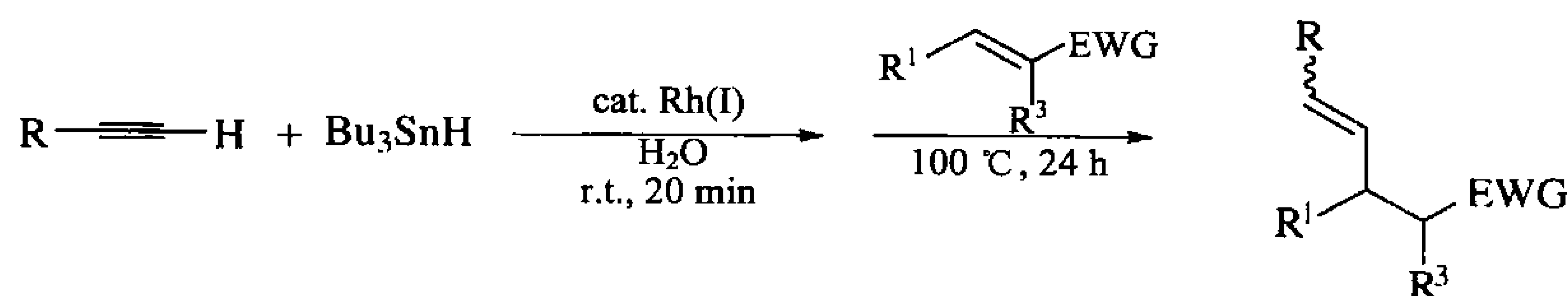
接着，阳离子铑催化剂也被发现对炔烃的水相区域和立体选择性氢硅化反应是有效的。近来，Oshima 等报道了铑催化的炔烃在水胶束体系中的氢硅化反应。$[RhCl(nbd)]_2$ 与双(二苯基膦)丙烷（dppp）结合能有效地催化水中（*E*)-选择性氢硅化反应，体系中需加入阴离子表面活性剂十二烷基硫酸钠（sodium dodecyl sulfate，SDS)[86]。阴离子表面活性剂的加入对（*E*)-选择性氢硅化反应是必需的，这可能是因为阴离子胶束有助于 Rh—Cl 键的离解形成阳离子铑的物种。例如，使用中性表面活性剂 Triton X-100，仅发生非立体选择性的氢硅化反应，而加入阳离子表面活性剂，甲基三辛基氯化铵，也没有氢硅化反应产物生成。同样发现，在有碘化钠时，立体选择性可从 *E* 式转化成 *Z* 式（反应式 4.47)。



Oshima 等报道了 Pd(0) 催化的水中炔烃氢锗化反应，有效地生成二炔基锗和炔基锗的混合物，大多数情况下，二炔基锗是主要产物（反应式 4.48）[87]。值得注意的是，反应在水中进行比在有机溶剂中或在本体条件下快得多。此外，在水相体系中，催化剂的用量可低达 0.0025 mol%。有兴趣的是，加入表面活性剂，如十二烷基硫酸钠、Triton X-100 或甲基三辛基氯化铵，会降低反应速度。



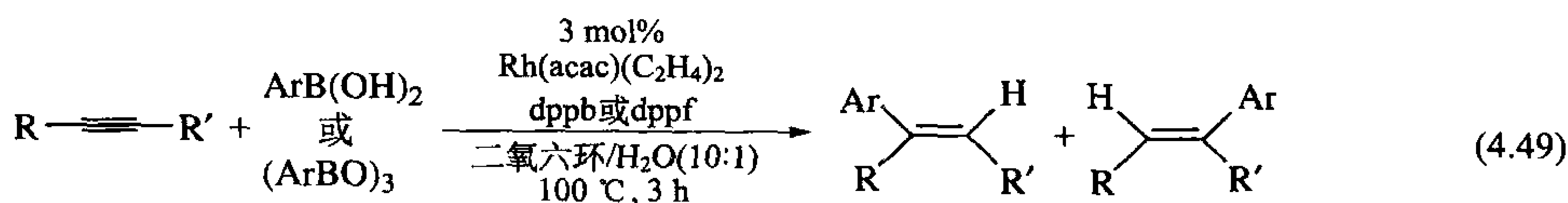
此外，Wu 和 Li 最近发展了末端炔烃与不饱和羰基化合物的串联氢锡化/共轭加成反应，反应在水中进行，具有立体选择性（图示 4.5）[88]。



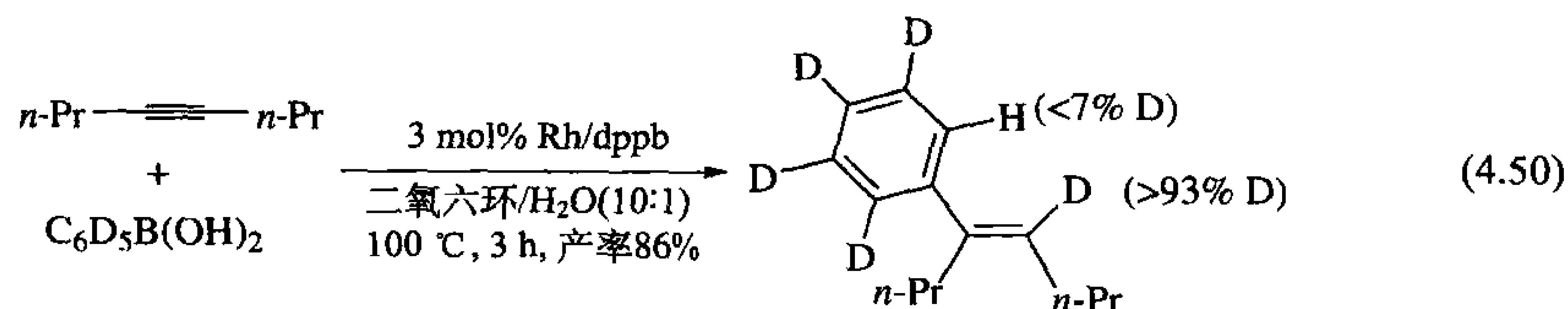
图示 4.5

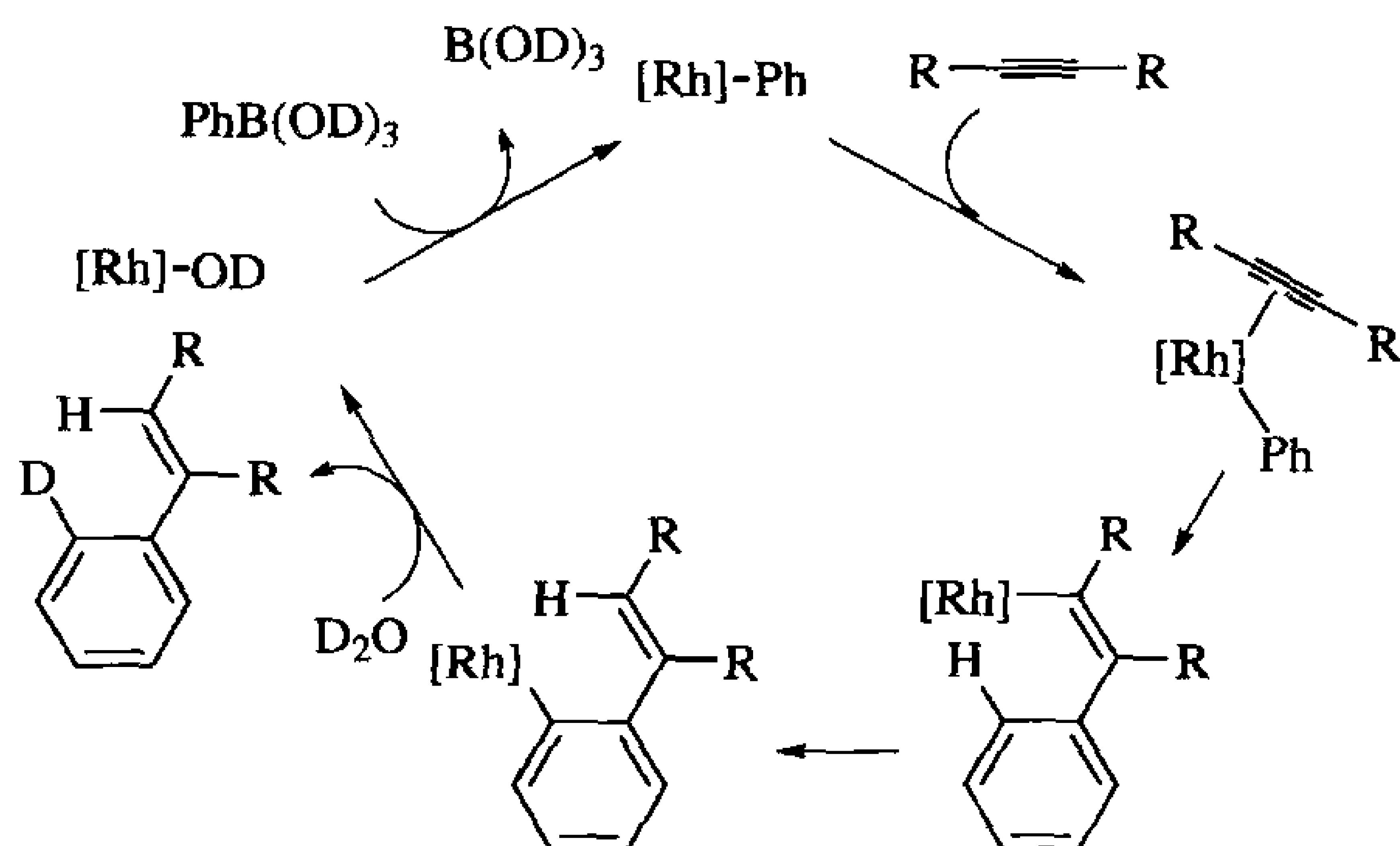
4.2.5 芳基的加成反应

通过芳基硼酸对炔的加成反应实现炔烃芳基化的有机合成策略引人注目。Hayashi 等[89]报道了第一个在水介质中进行铑催化芳基硼酸对炔烃加成反应的实例。他们发现，铑催化剂与螯合型双膦配体，如 1,4-双(二苯基膦)丁烷（dppb）和 1,1′-双(二苯基膦)二茂铁（dppf）的缔合对于芳基硼酸进行的炔烃芳基化反应很有效，反应在水介质（二氧六环∶水 = 10∶1）中进行，以高的 *syn*-选择性给出目标产物。三苯基环三硼烷也能被用作硼酸的等价物（反应式 4.49）。非对称的炔烃，如 1-苯基丙炔，给出（*E*)-和（*Z*)-异构体的混合物。但是，酯基或膦酸酯基取代的非对称炔烃却以高的区域选择性和 *syn*-选择性得到预期的产物。令人惊奇的是，同位素实验表明，乙烯基碳上的氢并非来自水，而是来自硼酸上的苯基（反应式 4.50），也许是源于铑从 2-芳基-1-炔基铑到 2-炔基芳基铑中间体的 1,4-迁移（图示 4.6）。



R = R' = Et, Ph	90%～97%	
R = C_4H_9, Me_3Si, *n*-Hex；R' = COOMe, $P(O)(OEt)_2$	70%～87%	0%
R = Me；R' = Ph	72%	24%

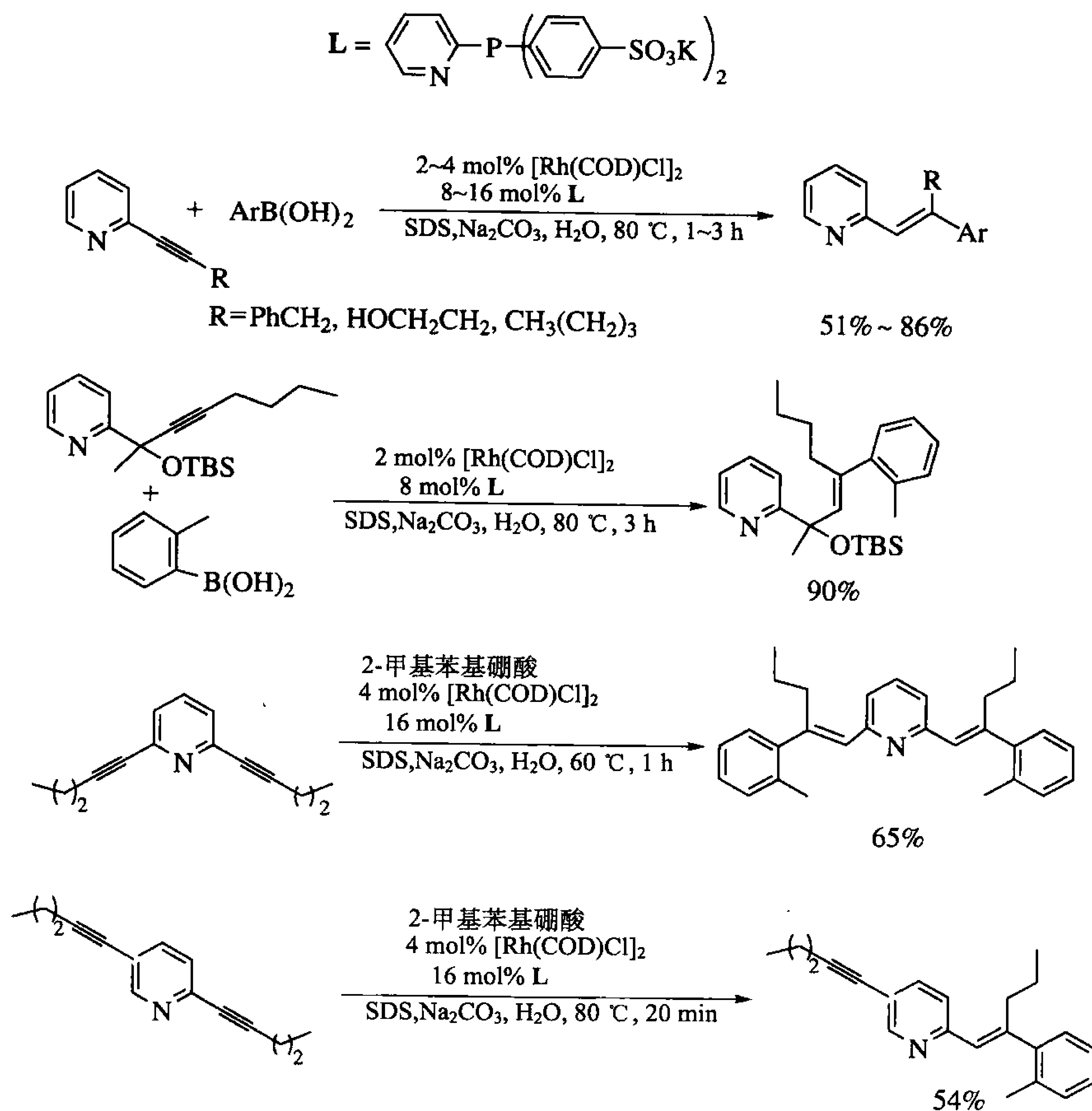




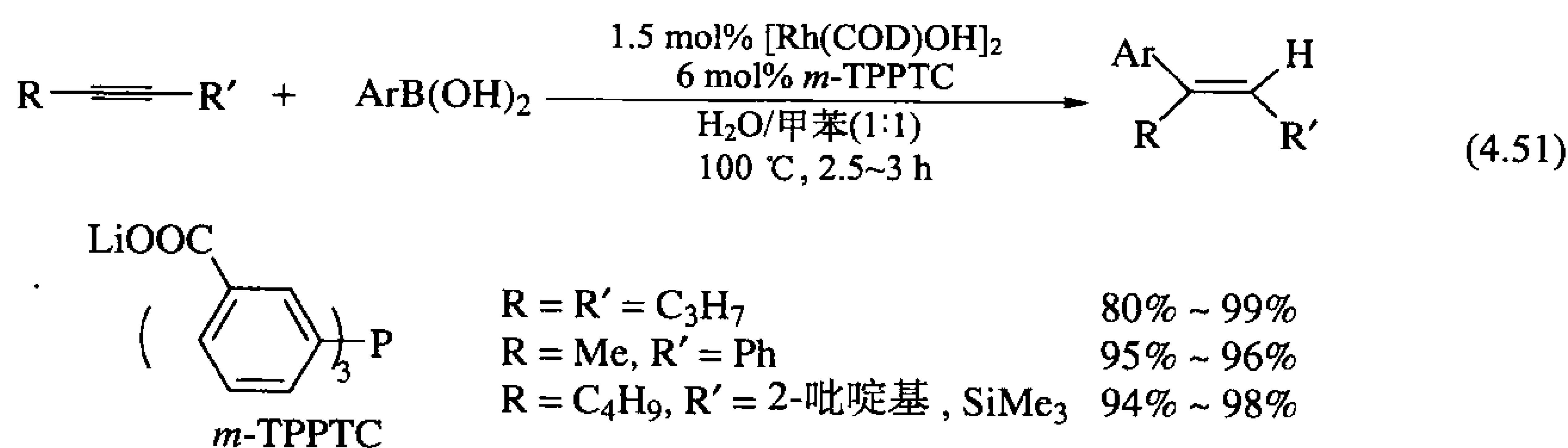
图示 4.6

Lautens 等为此类加成反应考察了水溶性的以吡啶基膦基团为基础的配体（图示 4.7）[90]。这类配体与［Rh(COD)Cl］结合使用是芳基硼酸与 2-炔基吡啶化合物加成反应的有效催化剂，在水中反应需加入十二烷基硫酸钠（SDS）。反应对碳-碳三键与吡啶基相隔一个碳原子的炔烃也是有效的。除了吡啶环邻位有取代基的炔烃，没有观察到吡啶环其他位置取代的炔烃发生反应，也许是因为反应过程中包含了螯合控制的作用。

现已发现，两相体系对炔烃与芳基硼酸加成反应的选择性有独特的作用。使用［Rh(COD)OH］$_2$，结合水溶性的配体，如 *m*-TPPTC，对在两相水/甲苯体系中进行的这类反应很有效（反应式 4.51）[91]。反应是完全立体和区域选择性的。此外，催化剂循环再使用四次后，并不失去任何活性。



图示 4.7



4.2.6　内炔烃的羰基化反应

炔烃的羰基化反应是合成各种羰基化合物的简易方法。Alper 等发现，末端炔烃的羰基化反应可采用钴催化剂，在水介质中，CO 气氛（1 atm）下进行，给出产物 2-丁烯内酯。这个反应也能被钴络合物和钌络合物催化，给出 γ-酮酸

(图示 4.8)[92]。

$$Ph—≡ + CH_3I + CO \xrightarrow[C_{16}H_{33}NMe_3^+Br^-,\ NaOH,\ r.t.]{Co(CO)_8/苯}$$

1 atm

$$Ph—≡ + CH_3I + CO \xrightarrow[C_{12}H_{25}NMe_3^+Cl^-,\ NaOH,\ r.t.]{Co(CO)_8/Ru_3(CO)_{12}/苯}$$

1 atm

图示 4.8

相转移条件下，镍催化的 α-卤代炔与一氧化碳的羰基化反应生成丙二烯单羧酸或不饱和的二酸[93]。在起始阶段，羰基化反应给出单羧酸，之后，进一步反应，高立体选择性地生成二酸（反应式 4.52）。

7 mol% $Ni(CN)_2 \cdot 4H_2O$, 1 atm CO
2 mol% 四丁基溴化铵
H_2O/4-甲基-2-戊酮(2 : 5)
NaOH, 25 ℃

单酸-(mono-) 二酸-(di-)

1 h:总产率94%, mono-:di- = 87 : 13 (E/Z = 5 : 95)
48 h:总产率96%, mono-:di- = 0 : 100 (E/Z = 9 : 91)

(4.52)

Arzoumanian 等报道了在相转移条件下，镍催化的 α-酮炔的羰基化反应[94]。取决于底物的取代基，羰基化反应分别给出呋喃酮或不饱和羧酸（反应式 4.53）。类似的反应也有报道，α-酮炔与 KCN 在水中进行的镍催化氰基化反应给出不饱和的羟基内酰胺（反应式 4.54）[95]。

10 mol% $Ni(CN)_2$, 1 atm CO
3 mol% 四丁基溴化铵
H_2O/甲苯(1 : 1), NaOH

(4.53)

A **B**

R = Ph, R′ = Me, 78% (**A**/**B** = 100 : 0)
R = Ph, R′ = CMe_3, 35% (**A**/**B** = 41 : 59)
R = C_4H_9, R′ = Me, 53% (**A**/**B** = 0 : 100)
R = C_4H_9, R′ = CMe_3, 67% (**A**/**B** = 0 : 100)

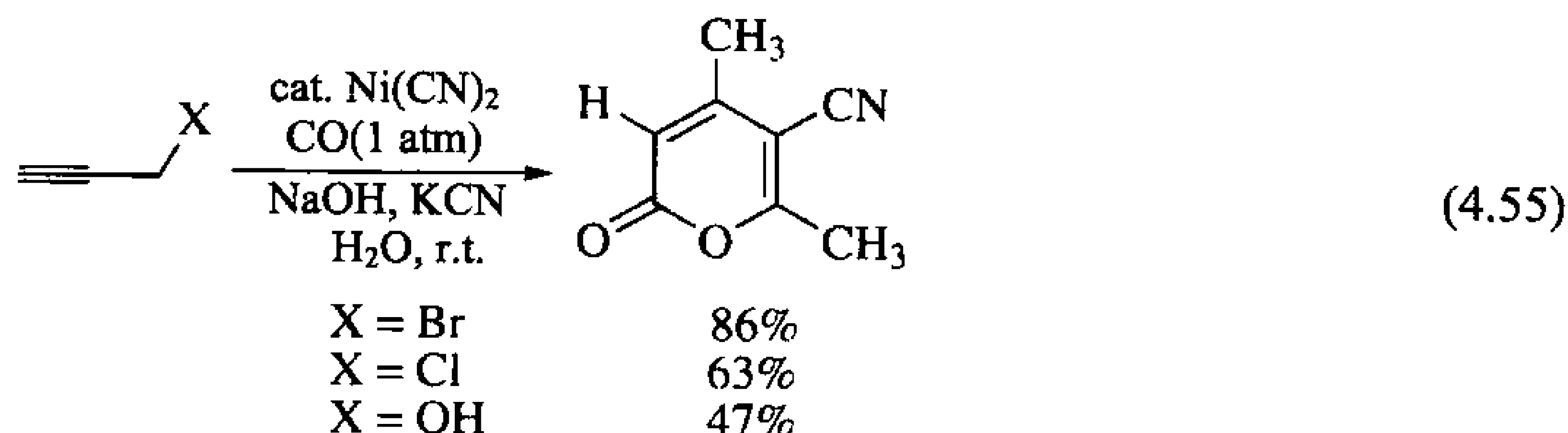
cat. $Ni(CN)_2$, 1 atm CO
过量KCN
H_2O, NaOH(2.5 N)

(4.54)

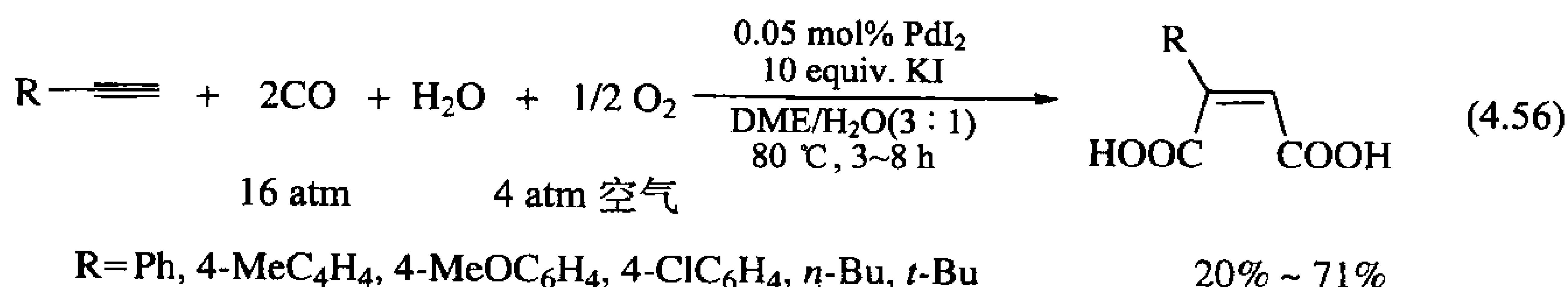
R = n-C_4H_9, Ph
R′ = Me, Et, n-C_3H_7, n-C_4H_9

50%~77%

之后有报道，炔丙基卤化物和炔丙基醇经水中镍催化的串联反应转化成吡喃酮。反应包括：与 CO 进行的羰基化反应和与 KCN 进行的氰基化反应（反应式 4.55）[96]。近来，Gabriele 等考察了通过末端炔烃在水/DME（1,2-二甲氧基乙烷）中的氧化羰基化反应合成马来酸的简易方法（反应式 4.56）[97]。



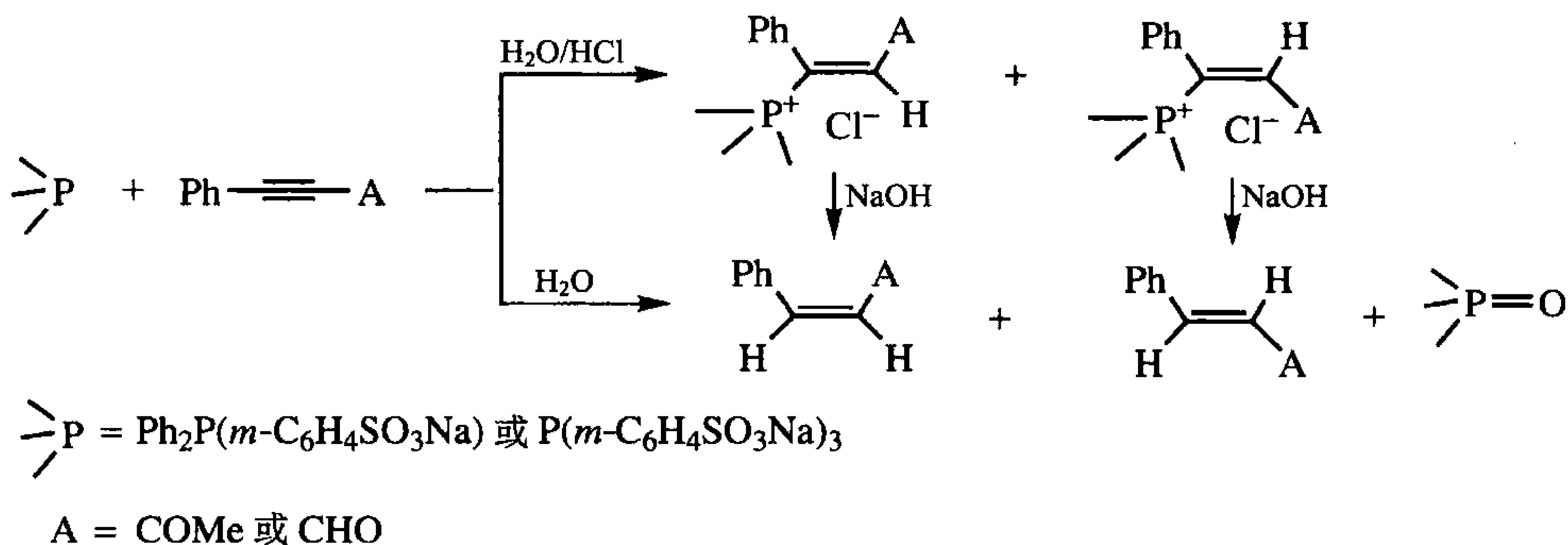
(4.55)



(4.56)

4.2.7 其他对炔烃的加成反应

除了这些反应外，还有其他对炔烃的加成反应能在水中进行。Lee 等报道了在水/丙酮中，通过炔烃被高锰酸钾氧化的反应实现了 1,2-二酮的合成[98]。Gorgues 等发现，在液态两相 CsF-H_2O（8 equiv.）-DMF（N,N-二甲基甲酰胺）体系中进行的亲电炔烃的高效单氢氟化反应主要能生成 HF 的反式加成产物。但是，在均相的 DMF/水体系中并没有加成反应发生[99]。Larpent 等报道[100]，水溶性有机膦化合物，如三(m-磺酸钠)三苯基膦 [$P(m\text{-}C_6H_4SO_3Na)_3$ = TPPTS] 和单(m-磺酸钠)三苯基膦 [$Ph_2P(m\text{-}C_6H_4SO_3Na)$ = TPPMS]，与活化的炔烃反应给出新生成的乙烯基膦盐或乙烯基膦氧化物或烯烃，取决于水溶液的 pH（图示 4.9）。通过铑催化烯丙基醇与炔烃在水中的偶联反应也能合成 γ，δ-不饱和缩



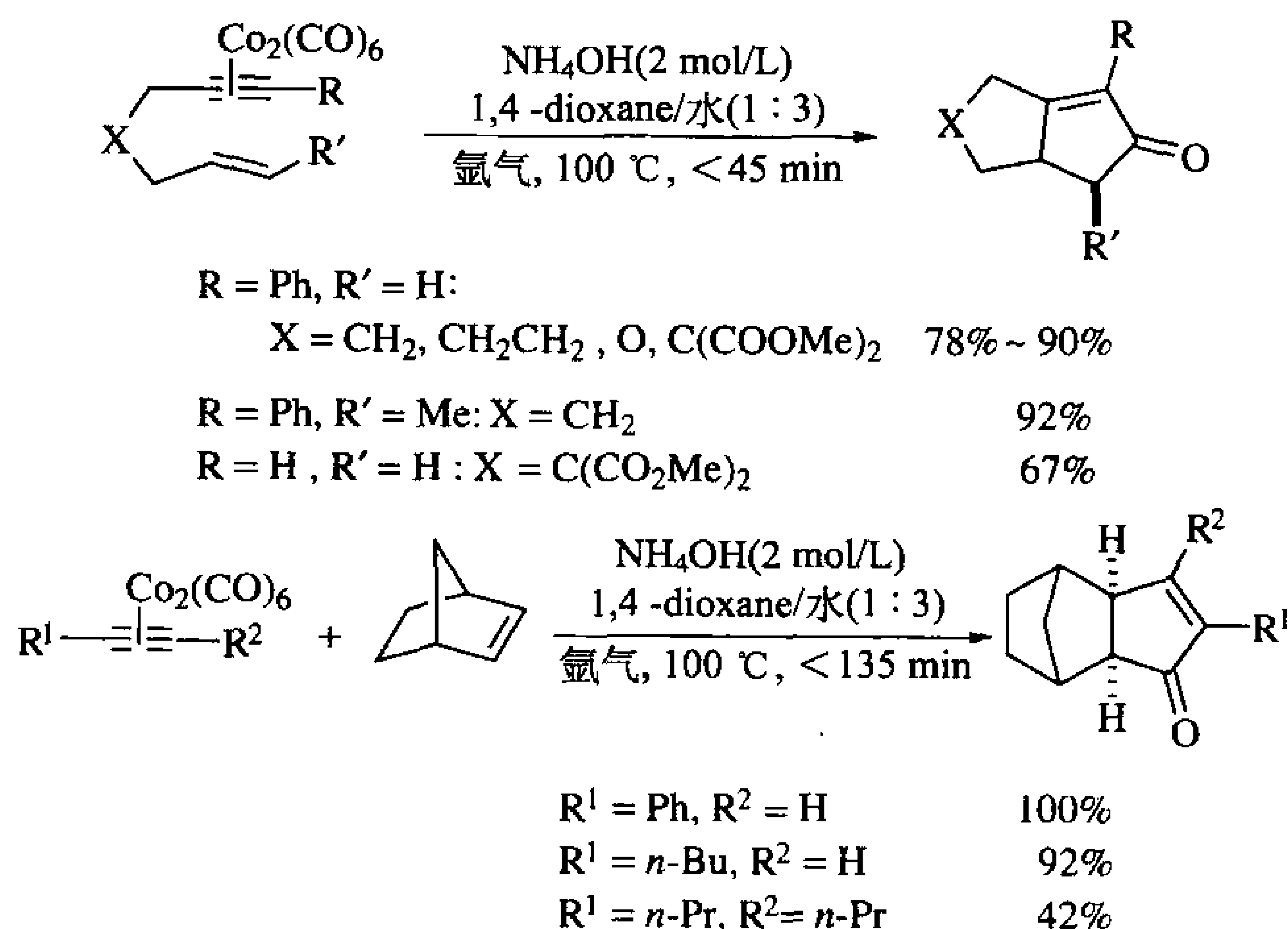
图示 4.9

醛和酮[101]。铟能催化 Ph_2Se_2 和 Ph_2S_2 对炔烃的水相加成反应[102]。同时也发现，以水为溶剂能使 Pd(0) 催化的 Kharasch 反应加速[103]。二氧化碳促进的炔烃二碘化反应也能在水中进行[104]。

4.3 过渡金属催化的环加成反应

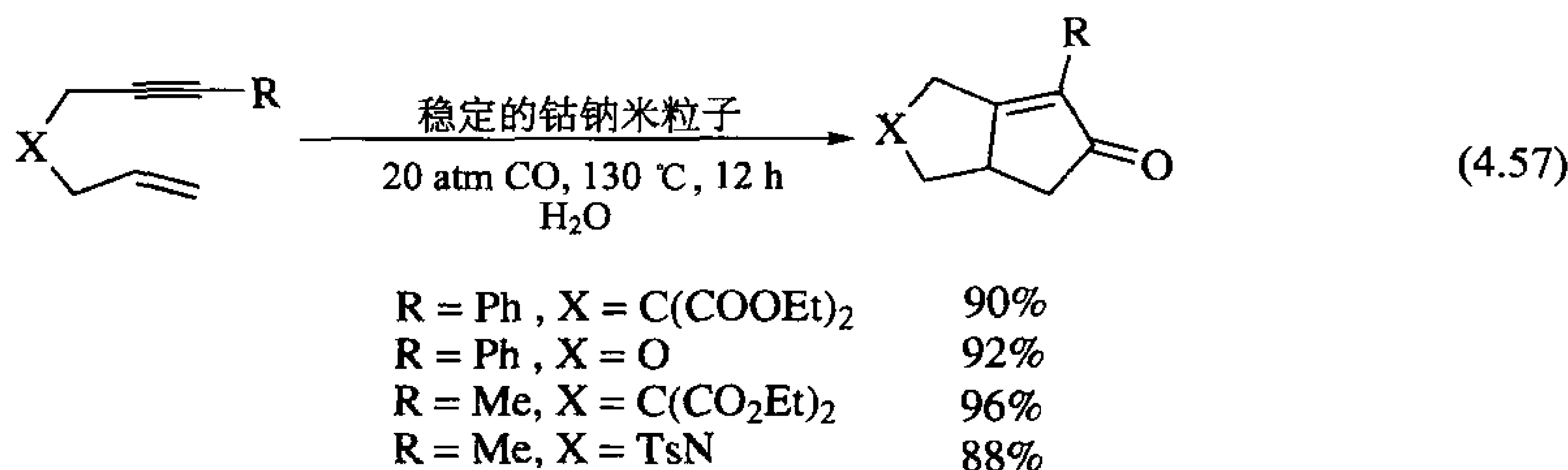
4.3.1 Pauson-Khand 类型反应

Pauson-Khand 反应（PKR）是合成环戊烯酮的有效方法[105]。反应通常在有机溶剂中进行。Sugihara 在 1977 年报道了首例水相 Pauson-Khand 反应[106]。他们使用氢氧化铵水溶液为反应介质，该体系能提供氨气作为“硬配体”以稳定 CO 配体，从而提高了 PKR 的速度。通过分子内或分子间的反应，烯炔和炔的二钴六羰基络合物能分别生成预期的环戊烯酮化合物（图示 4.10）。

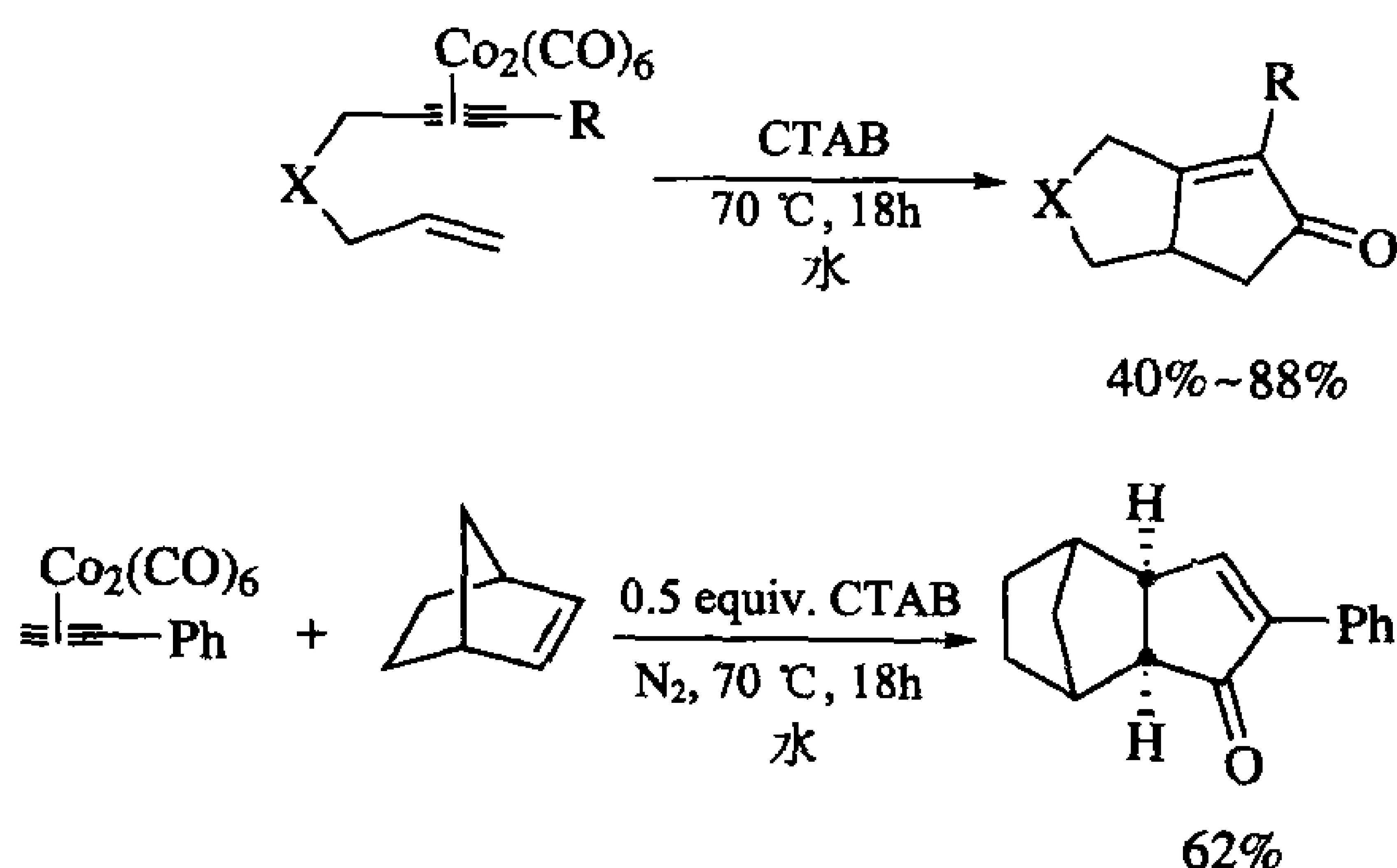


图示 4.10

之后，Chung 等采用水相胶体钴纳米颗粒为催化剂成功地发展了水中分子内 Pauson-Khand 反应，反应介质中不需加任何共溶剂。该催化剂可通过还原含有十二烷基硫酸钠（SDS）表面活性剂的乙酸钴水溶液制备。钴纳米颗粒可回收使用 8 次而不失去任何催化活性（反应式 4.57）[107]。



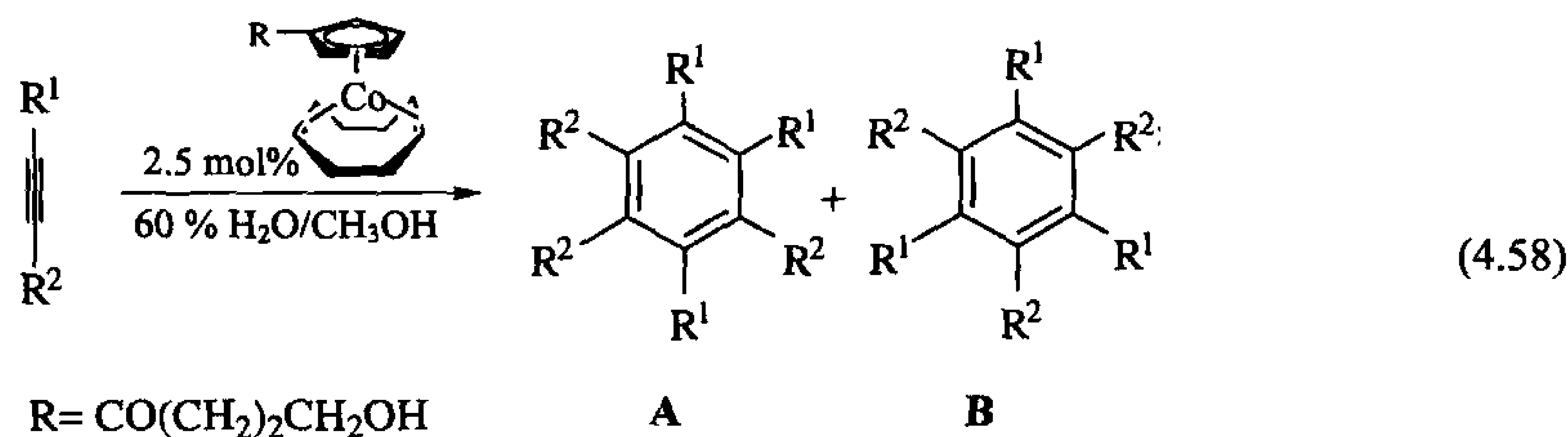
采用十六烷基三甲基溴化铵（CTAB）为表面活性剂，Krafft 发展了化学计量的分子间和分子内高效 Pauson-Khand 反应，反应在水中进行，而不需任何共溶剂（图示 4.11）[108]。



图示 4.11

4.3.2　[2+2+2] 环三聚反应

炔烃的环三聚反应是一个重要的合成方法，因为芳香环是很多药物、生物和聚合物分子的核心结构单元。采用二羰基（环戊二烯基）钴 [$CpCo(CO)_2$]，在有机溶剂中进行的环三聚反应已有许多报道[109]。近来有报道在超临界水中 Cp-Co 催化的炔烃环三聚反应[110]。另一方面，采用水溶性的钴催化剂，CpCo-η^4-环辛二烯，Sigman 等报道了高温水中的炔烃环三聚反应（反应式 4.58）。在进行这类水相 [2+2+2] 三聚反应时，官能团（如氨基、羟基、酮、酯和羧酸基）的保护是不必要的[111]。

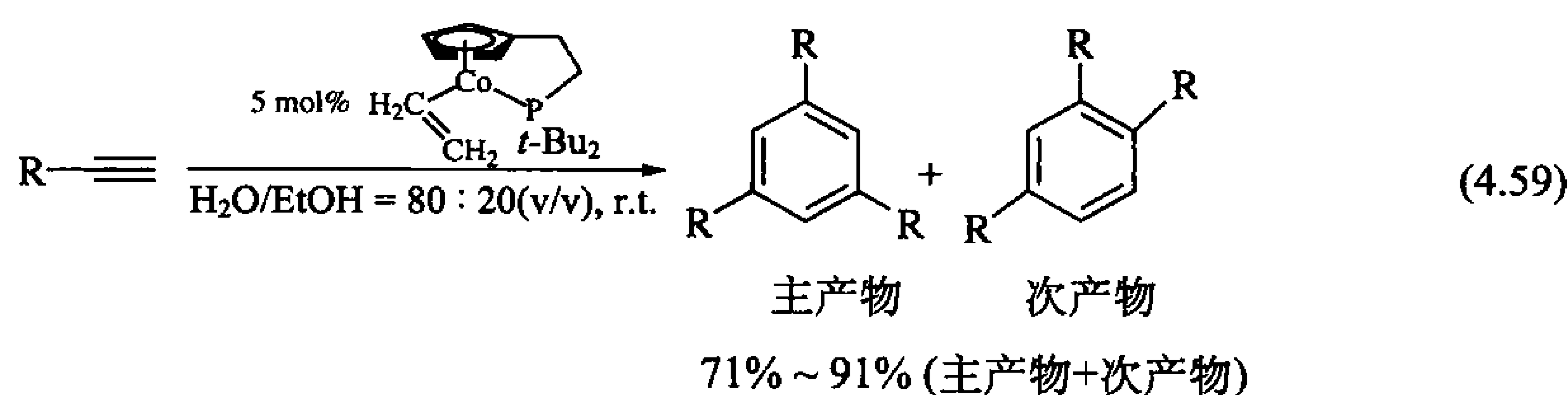


(4.58)

R^1	R^2	产率/%	A/B
H	COMe	44	0/44
H	COOMe	67	47/20
H	CH_2OH	85	62/23
H	CH_2NHCH_3	73	47/26
H	$(CH_2)_2COOH$	56	36/20

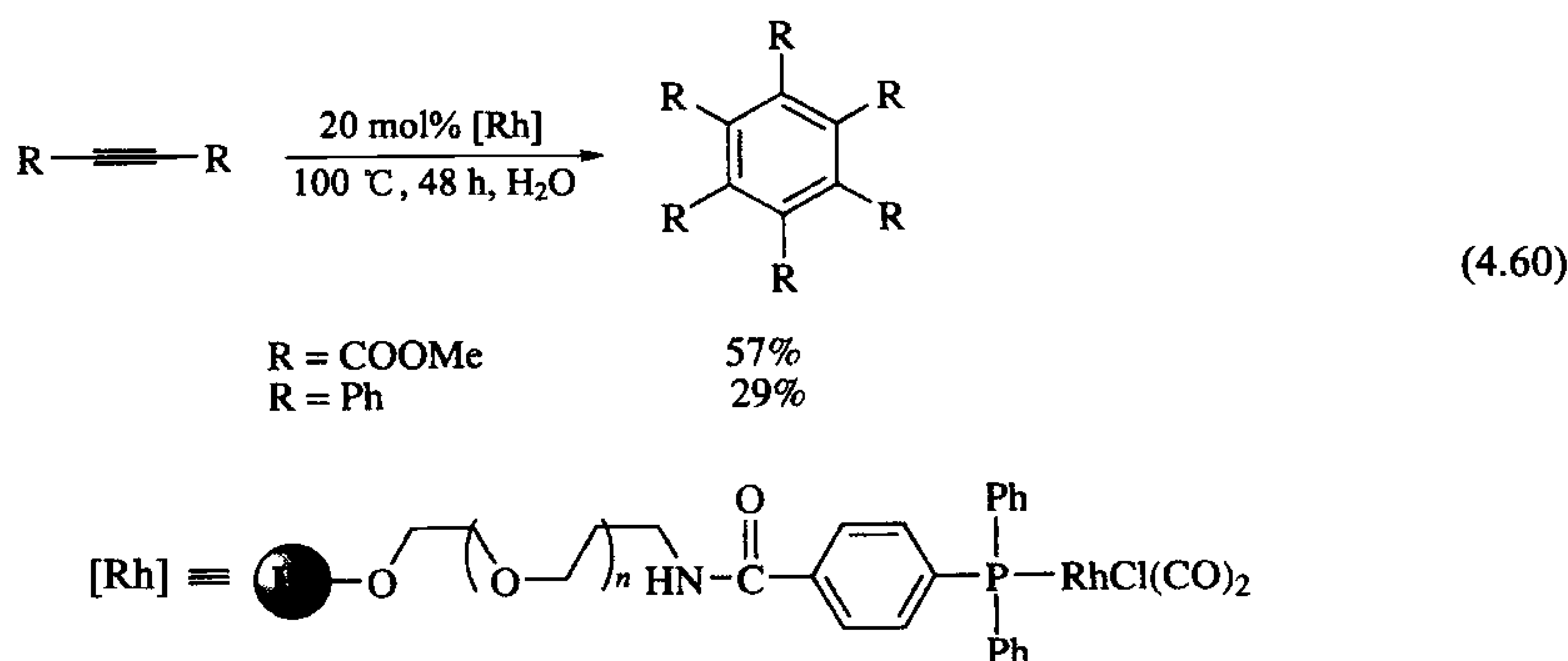
Yong 等发展了钴催化的末端炔烃 [2+2+2] 环三聚反应，反应在室温下，

水介质[水和乙醇的混合物(80/20)]中进行，产率良好。带有膦配体侧基的环戊二烯基钴络合物被用作催化剂(反应式 4.59)。内炔烃的环三聚反应的产率较低，需要高温，最可能的原因是立体相互作用。例如，2,5-二甲基-3-己炔的环三聚反应给出 51%产率的六异丙基苯，而二苯基乙炔的反应给出 47%产率的六苯基苯[112]。



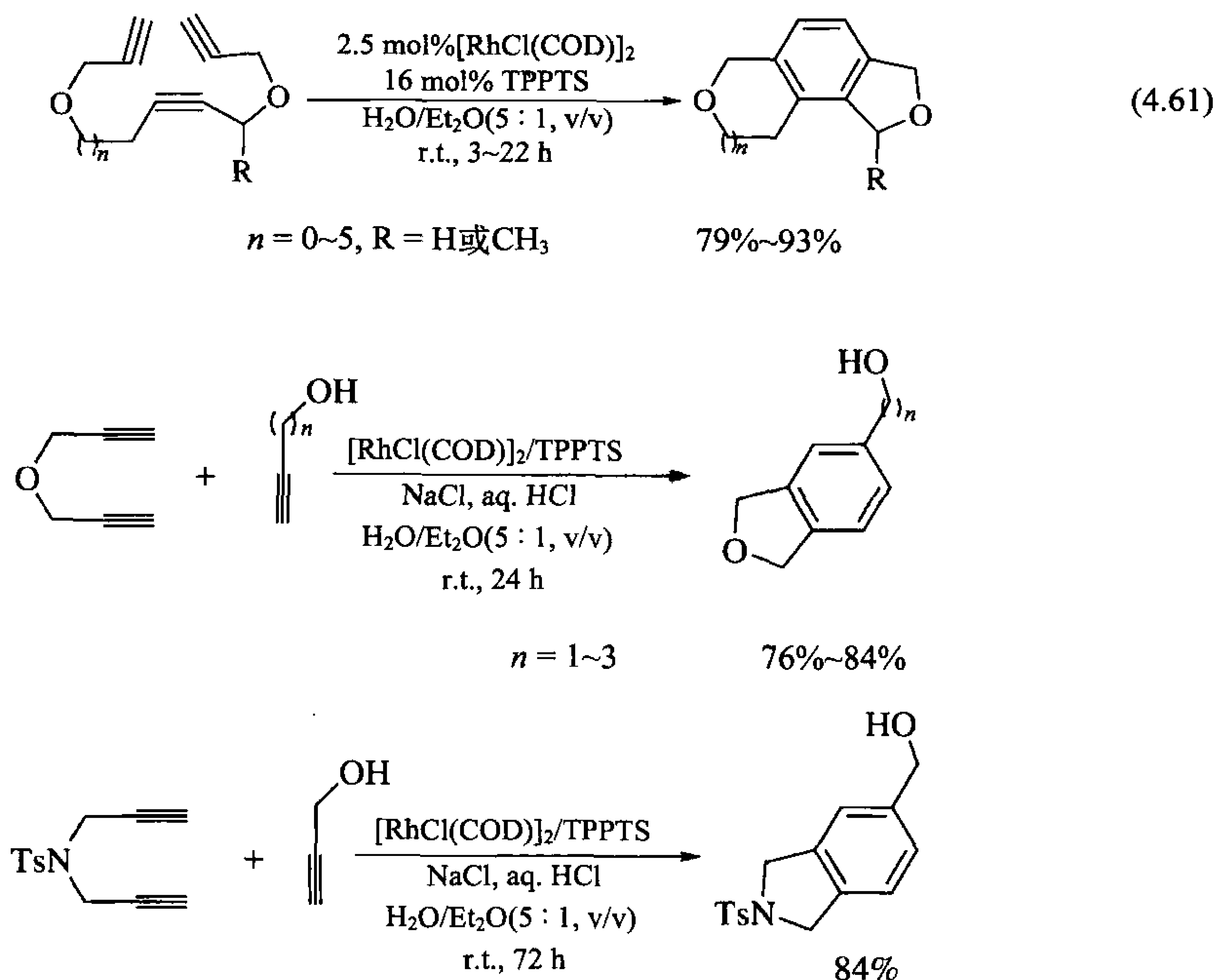
R=Ph, n-Bu, t-Bu, $HOCH_2$, EtO_2C, $Cl(CH_2)_3$, n-癸基, p-甲苯基

铑也能作为水中[2+2+2]炔烃环三聚反应的催化剂。Uozumi 等尝试了使用两亲性树脂负载的铑-膦络合物为催化剂(反应式 4.60)。固定化的铑催化剂对内炔烃的水中[2+2+2]环三聚反应很有效[113]，尽管反应的产率还不令人满意。



水/有机两相体系中的铑催化剂对分子内[2+2+2]环三聚反应也很有效。现已证明，应用两相体系能控制疏水有机底物在水相的浓度，从而能增加反应的选择性。用于合成中等和大环体系的分子内反应通常要求慢的加料过程或极稀的反应条件以避免分子间的副反应[114]。但是，慢的加料过程很费时，而极稀的反应条件不仅需要大量的溶剂，而且反应速度也很低。Kinoshita 等成功发展了在水/有机两相体系中水溶性铑催化剂催化的分子内[2+2+2]环三聚反应，该催化剂从$[Rh(COD)Cl]_2$和三(m-苯磺酸钠)三苯基膦(TPPTS)原位生成(反应式 4.61)[115]。疏水的二炔(如 1,6-二炔)和疏水的炔烃(如炔醇)之间的选择性[2+2+2]交叉环化反应已能达到良好的产率(图示 4.12)。极稀的反应条

件导致的低效率可以从水对这类环化反应的加速作用中得到补偿[116]。现已表明，仅使用微量的聚合物试剂就能以优异的产率得到中等和大环化合物，在反应混合物中没有检测到二聚反应产物。

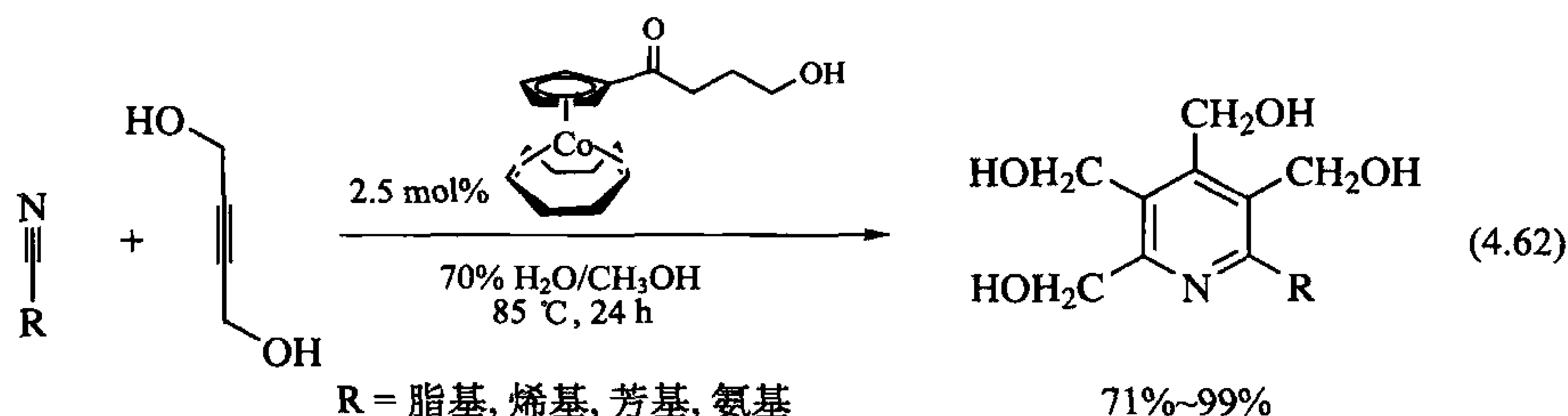


图示 4.12

已有报道，对于炔烃在水中的［2＋2＋2］环三聚反应，钯也是有效的催化剂。芳基和烷基炔都能进行环三聚反应，以高的产率和区域选择性地给出相应的产物，反应在室温下水中进行，加有 $PdCl_2$，$CuCl_2$ 和 CO_2[117]。例如，末端炔烃的环三聚反应给出对称的苯；1-苯基丙炔给出 1,3,5-三苯基-2,4,6-三甲基苯。但是，大位阻基团取代的底物，如 t-丁基乙炔，却只给出二聚产物。

4.3.3　［2＋2＋2］炔-腈环三聚反应

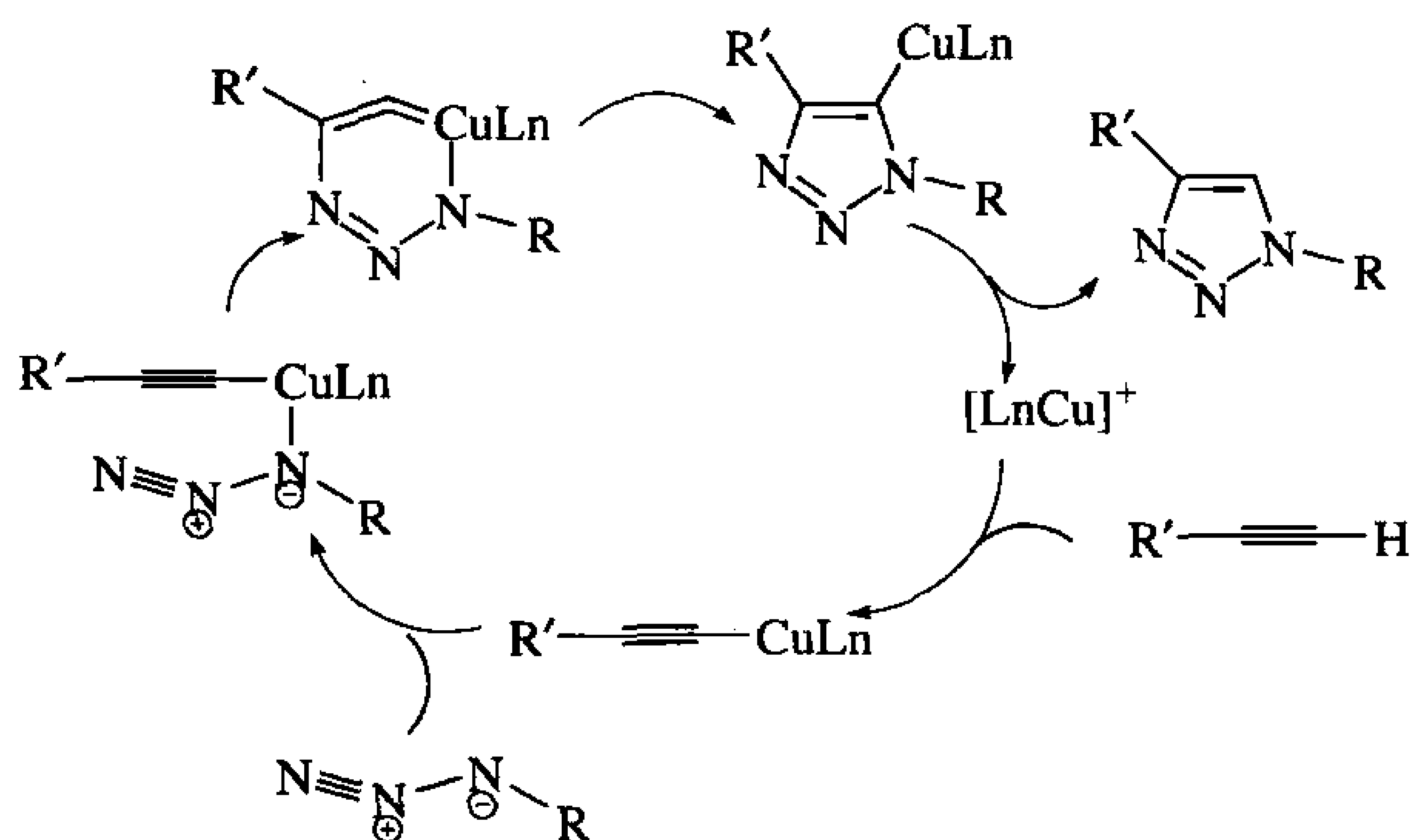
炔-腈环三聚反应对合成复杂杂环芳香化合物是一个有力的合成方法[118]。近来，Fatland 等为合成多官能化的吡啶化合物，发展了采用水溶性钴(Ⅰ)催化剂，腈与两分子炔的水相炔-腈环三聚反应（反应式 4.62）。反应是化学专一性的，某些不同的官能团，如未保护的醇、酮和胺，能和该反应相容[119]。此外，近年来，关于水中[120]和超临界水中[110,121]光催化炔烃或炔-腈的［2＋2＋2］环三聚反应也已有报道。



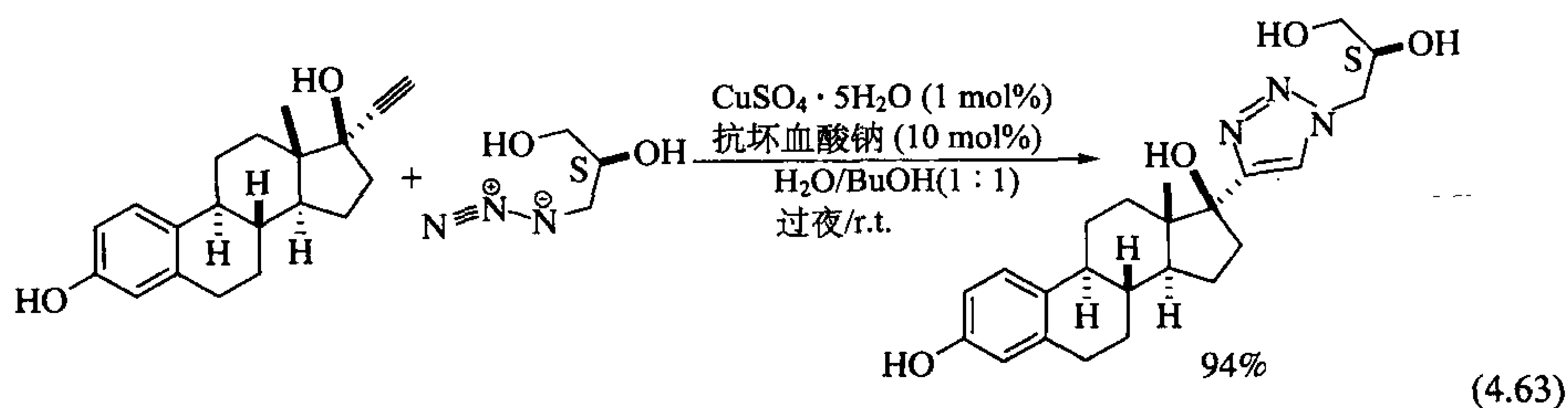
(4.62)

4.3.4 [3+2] 1,3-偶极环加成反应

三氮唑显示了广泛的生物活性，已在有机合成中得到广泛应用[122]。合成三氮唑的方法中最重要的方法之一是炔烃与叠氮的［3＋2］1,3-偶极环加成反应[123]。但是，这些反应通常具有低的区域选择性，生成 1,4-和 1,5-区域异构体[124]。近来，Sharpless 发展了 Cu(Ⅰ)催化的反应，并应用于 1,4-二取代-1,2,3-三唑的合成。反应在水介质（水和醇的混合物）中或水中进行，不用共溶剂，产率优异和具有近乎完美的区域选择性（反应式 4.63）[125]。许多未保护的官能团不会干扰反应。Cu(Ⅰ)催化剂由抗坏血酸钠还原 Cu(Ⅱ)原位产生。反应假设经历由 Cu(Ⅰ)到三氮唑的区域选择性的连接过程（图示 4.13）。

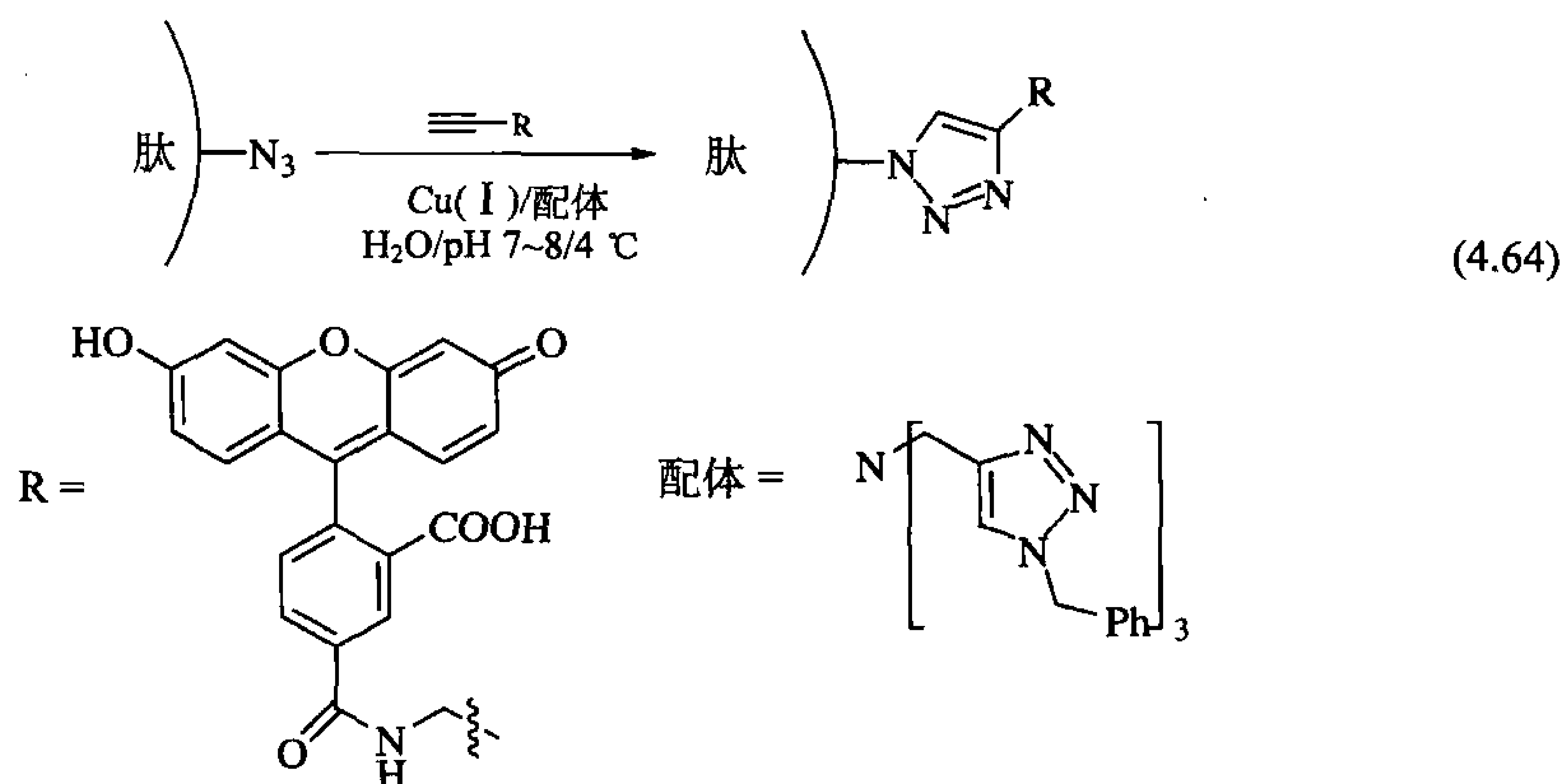


图示 4.13

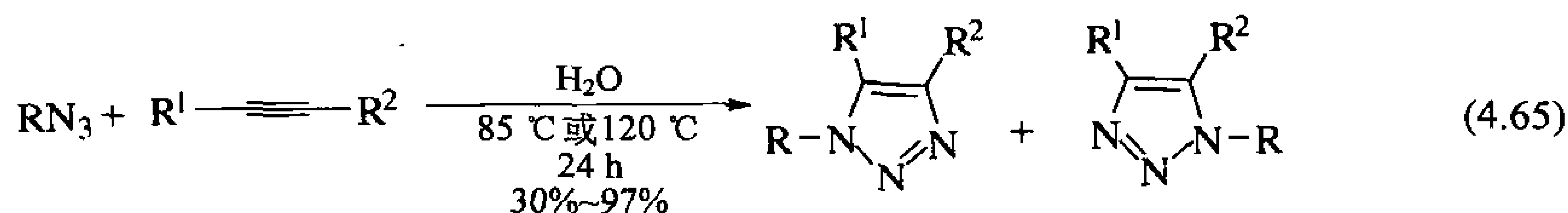


(4.63)

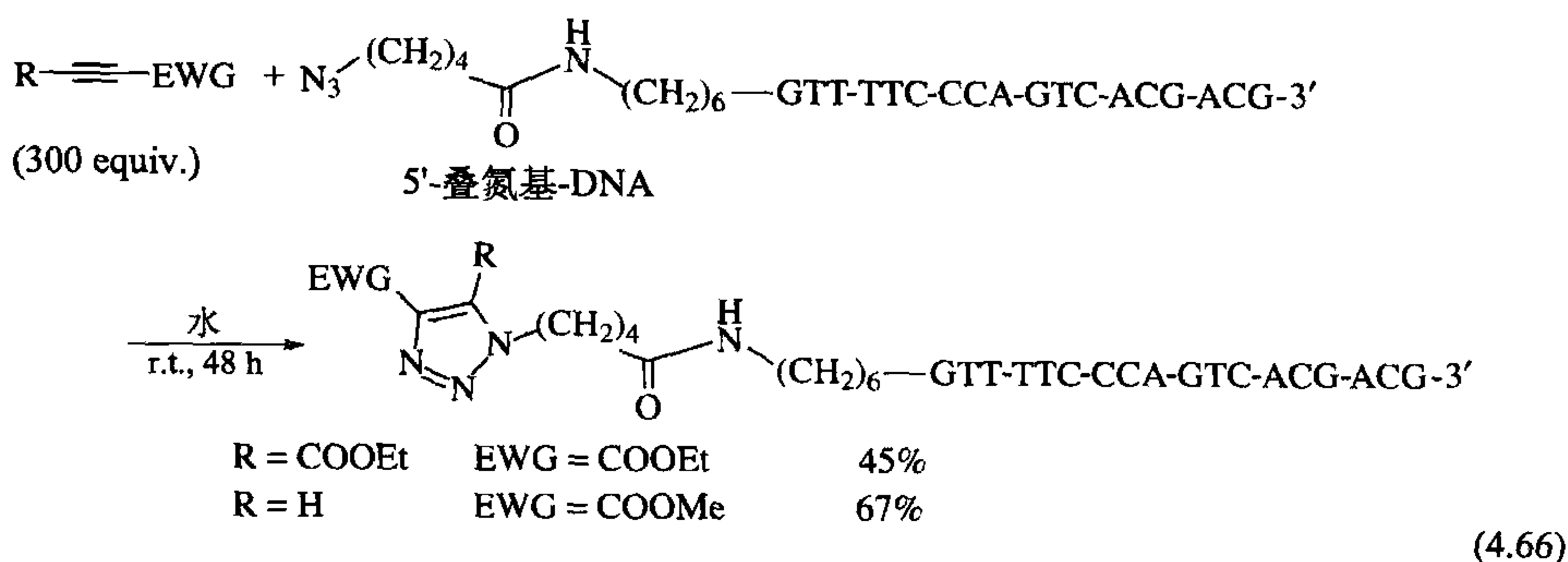
因为在大的蛋白质结构中有许多敏感的基团，所以，将官能团引入到生物分子，从而在大而复杂的目标分子中产生特殊的活性是一个挑战。但是，Finn，Sharpless 及其合作者将室温下 Cu(Ⅰ)催化叠氮-炔烃的[3+2]环加成反应应用于各种生物分子。采用豇豆斑纹病毒（cowpea mosaic virus，CPMV）作为蛋白质的组分，CPMV 很容易制备，结构上是围绕单链 RNA 基因组的两个蛋白质不对称单元中 60 个相同的重复的刚性组装体。在有三(三氮唑)胺配体、Cu(Ⅰ)催化剂以及防止因 Cu/三氮唑诱导而分解的病毒时，发生［3+2］环加成反应定量生成产物三氮唑。Cu(Ⅰ)催化剂由铜线还原剂或水溶性还原试剂，三(2-羧乙基)膦［*tris*(2-carboxyethyl)phosphine，TCEP]，还原 Cu(Ⅱ)$SO_4 \cdot 5H_2O$ 原位制备（反应式 4.64）[126]。



水可能提高 1,3-偶极环加成反应的区域选择性。Wang 等报道了末端炔烃与叠氮化合物的区域选择性 1,3-偶极环加成反应，反应在水介质中进行，不需任何催化剂，以高产率给出三氮唑[127]。末端芳基炔烃的反应生成 1,4-二取代三氮唑；而末端烷基炔烃却只能给出区域异构体的混合物（反应式 4.65）。水能提高反应的区域选择性。例如，苯乙炔与叠氮苯在水中反应仅生成产物，1,4-二取代三氮唑，而在相同的条件下，在回流甲苯中，生成两个区域异构体，比例约为 1∶1。

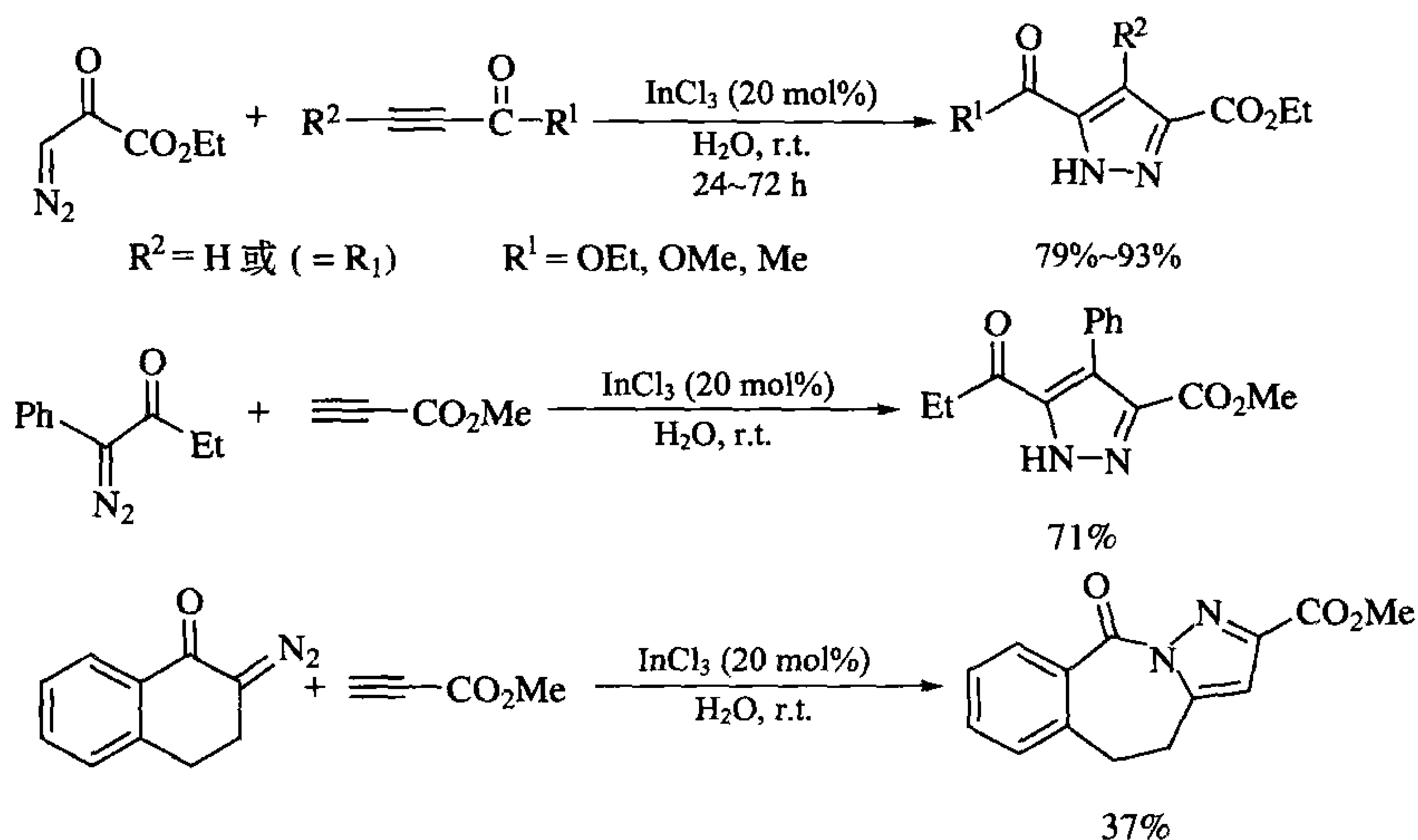


近来，Li 等报道了叠氮化合物与缺电子炔烃的高效 1,3-偶极环加成反应，反应在水中室温下进行，不需任何催化剂[128]。该反应已成功应用于叠氮-DNA 分子与缺电子炔烃的偶联，形成［1,2,3]-三氮唑杂环化合物（反应式 4.66）。



(4.66)

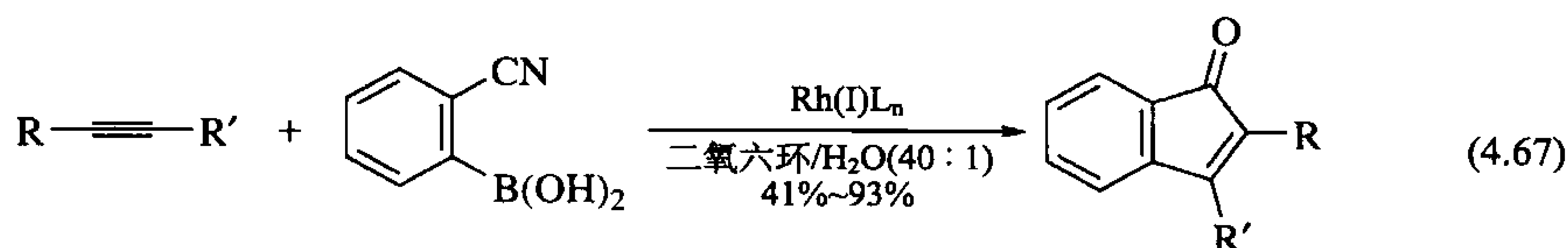
另一类炔烃与含氮化合物的［3+2］环加成反应是偶氮化合物与炔烃的1,3-偶极环加成反应，生成吡唑。这类结构显示出抗肿瘤、抗炎症、抗病菌和抗精神病的活性[129]。近来，Li等报道了首例重氮羰基化合物与炔烃的分子间1,3-偶极环加成反应，反应在水中被 $InCl_3$ 催化。反应经过两步1,3-偶极环加成-氢(烷基或芳基)转移的多米诺序列反应（图示4.14）[130]。值得一提的是，在反应中采用水作溶剂不仅起到关键的作用，而且使 $InCl_3$ 催化剂能回收。对重氮乙酸乙酯与丙炔酸酯的反应，$InCl_3$ 可再重复使用两次而不失去催化活性（第一、第二和第三次的产率分别为87%、89%和90%）。相反，在有机溶剂（CH_2Cl_2 或苯，这些对重氮化学反应都是常用的溶剂）中，仅生成微量的目标产物。



图示4.14

Murakami[131]近期报道了另一个令人感兴趣的水相［3+2］环加成反应。2-氰基苯基硼酸作为一个三碳组分与炔烃或烯烃反应给出取代的茚烯酮或茚酮（反应式4.67)。采用炔酸酯甚至能生成苯并环庚三烯酮（benzotropone)，一个正常

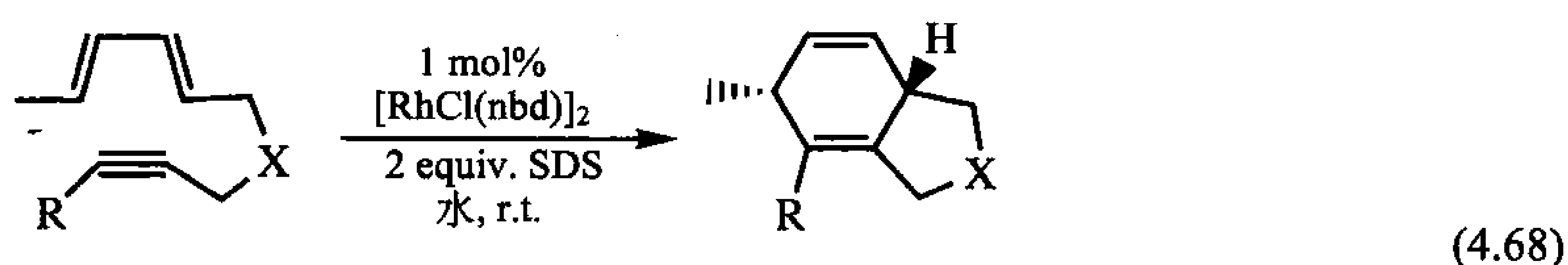
的［3＋2＋2］反应的加成物。



(4.67)

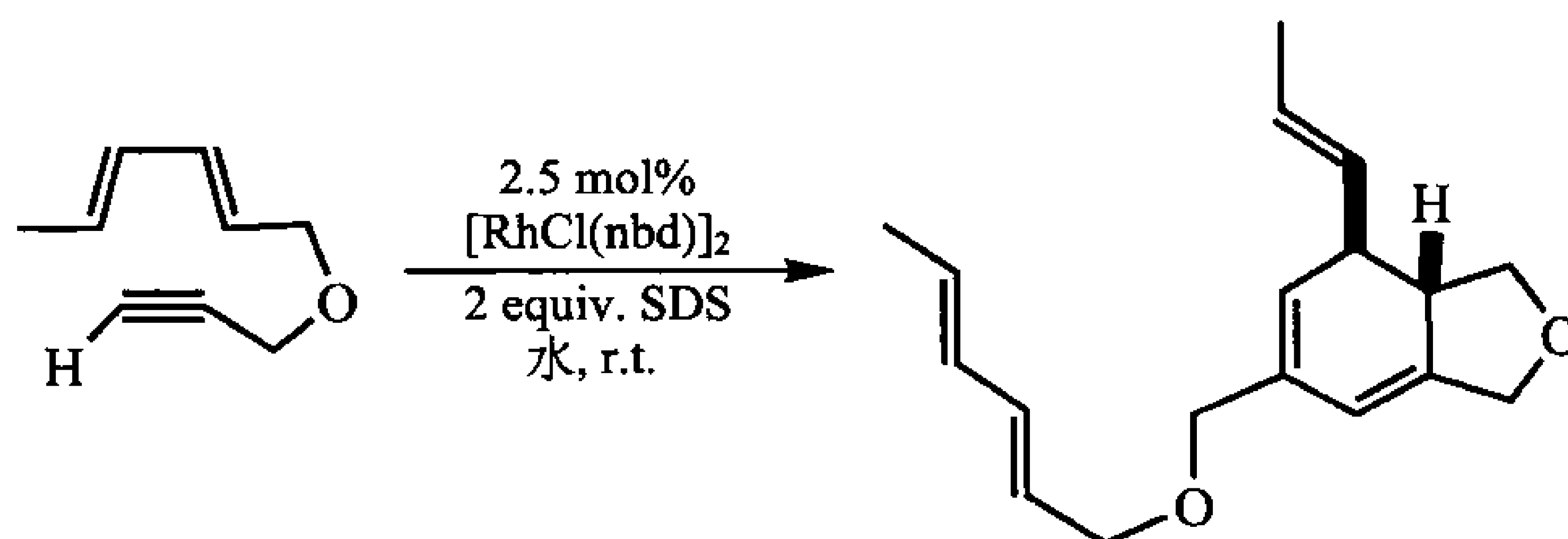
4.3.5　［4＋2］环加成反应

Oshima 等开发了阳离子铑催化的 1,3-二烯-8-炔在水中的分子内［4＋2］成环反应，体系中加入阴离子表面活性剂，十二烷基硫酸钠（SDS）[132]。当底物 1,3-二烯-8-炔为末端炔时，反应生成分子间［2＋2＋2］产物（反应式 4.68）。在水中，有 SDS 存在，Rh—Cl 键的离解形成活泼的阳离子铑物种。SDS 形成负电荷的胶束使阳离子铑物种密集（图示 4.15）。

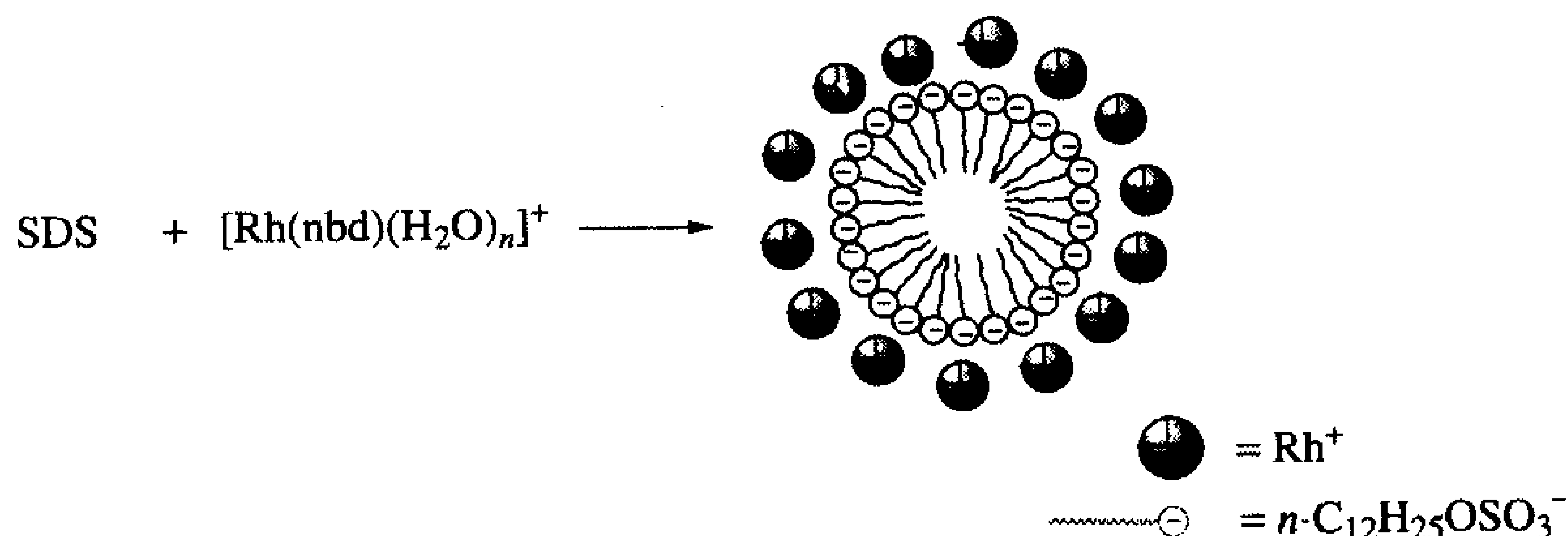


(4.68)

$R = CH_2OH$,	$X = O$	93%
$R = CH_2OBn$,	$X = O$	97%
$R = SiMe_3$,	$X = O$	99%
$R = CH_3$,	$X = NBn$	95%
$R = Ph$,	$X = CH(COOEt)_2$	71%



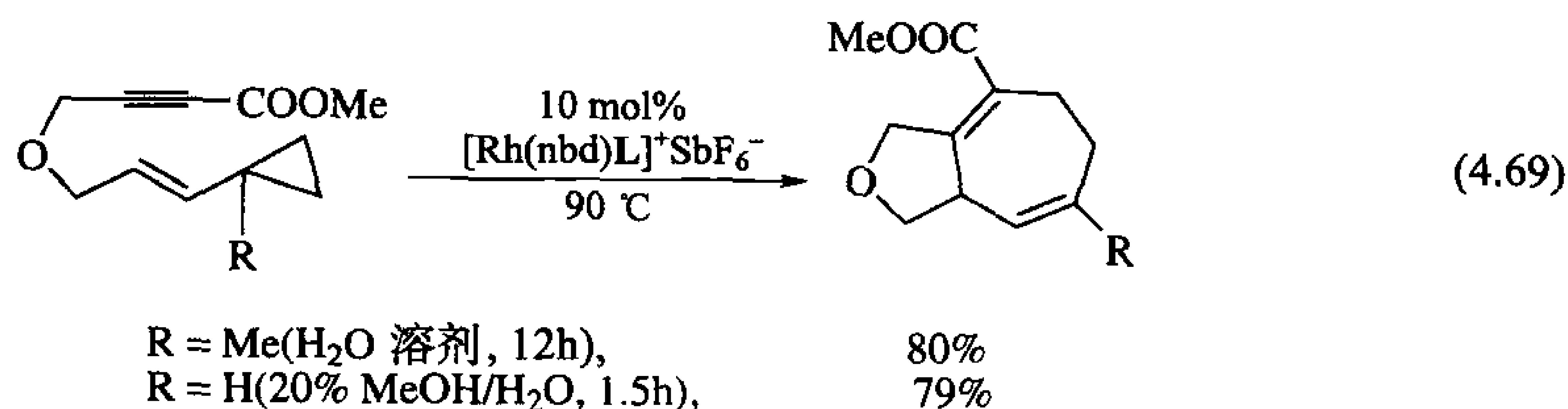


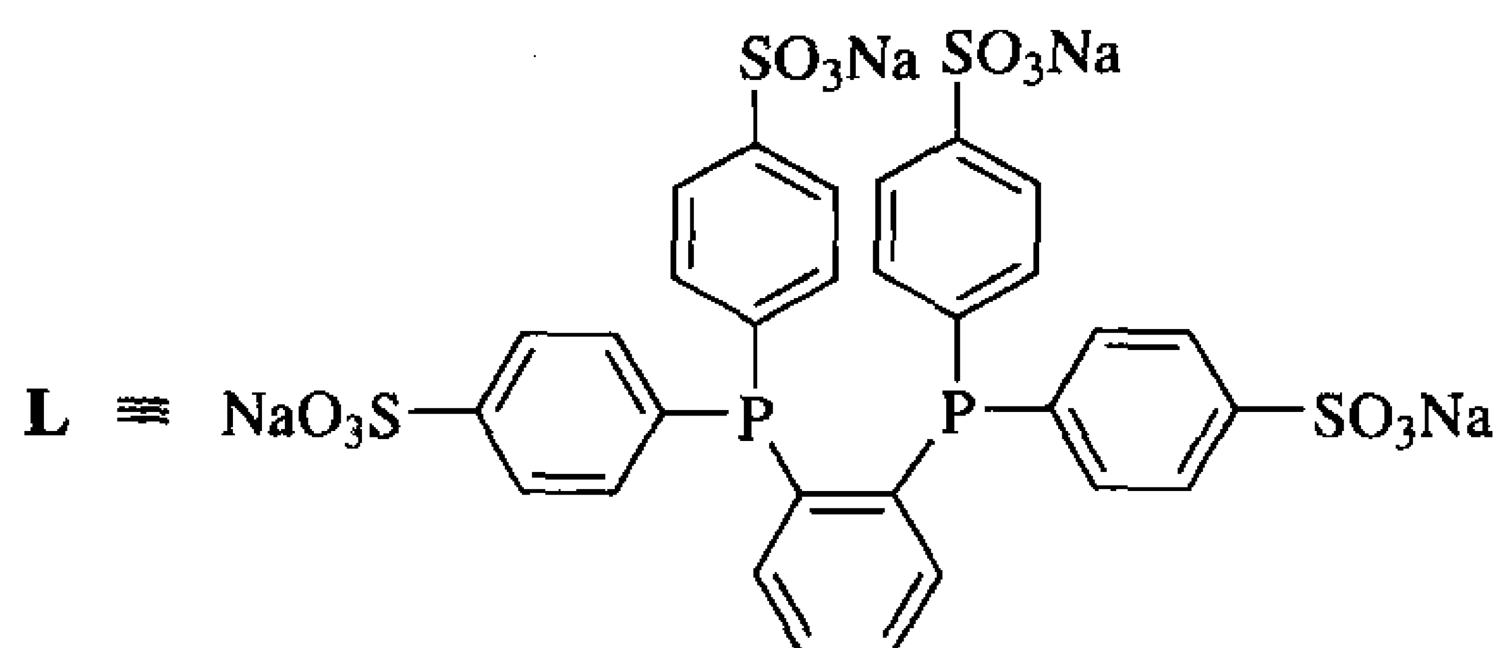


图示 4.15

4.3.6 [5+2] 环加成反应

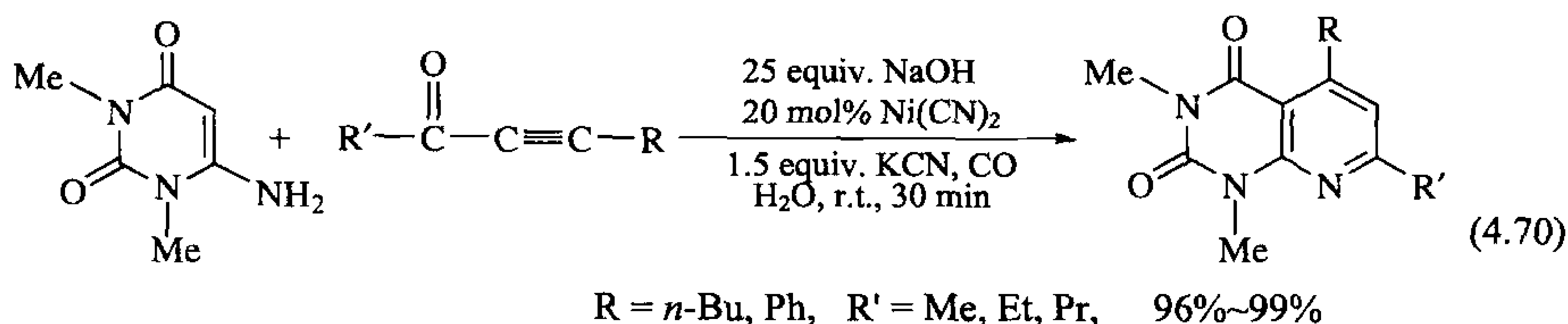
Wender 等报道了水中 [5+2] 环加成反应，采用水溶性的带有二齿膦配体的铑催化剂，给出七元环产物（反应式 4.69）。该水溶性催化剂可重复使用 8 次，而没有明显失去催化活性[133]。





4.3.7 其他环加成反应

现已报道，镍催化的 6-氨基-1,3-二甲基尿嘧啶与取代的炔基酮在水中的反应，室温下进行以定量的产率给出取代的 2,4-二氧吡啶并[2,3-d]嘧啶衍生物（反应式 4.70）[134]。产物有潜在的药理和生物活性。反应可能经过离子的途径。



聚乙炔在不同的领域，如有机发光二极管（organic light-emitting diodes, OLEDS）、太阳能电池和激光，有广泛应用[135]。对许多工业上的应用，水相合成聚乙炔非常引人注意，因为反应能形成稳定的水相分散体系，从而能直接沉积在适当的载体上。但是，聚乙炔的合成往往需要无水的条件。近来，Buchmeiser 等开发了聚乙炔在水中的合成方法，反应被固定在聚(2-噁唑啉)上的钌催化剂催化[136]。二炔丙基丙二酸二乙酯（diethyl dipropargyl malonate，DEDPM）与手性 4-(乙氧基羰基)-4-(1S,2R,5S)-(+)-甲氧基羰

基-1,6-庚二炔[4(ethoxycarbonyl)-4-(1*S*,2*R*,5*S*)-(+)-menthoxycarbonyl-1,6-heptadiyne，ECMCH] 的聚合反应以定量的产率生成预期的聚合物，分子质量范围为 10 000～16 000 g/mol（图示 4.16）。Ru 催化剂的固定化使产物能与催化剂分离，得到不含 Ru 的聚乙炔。

产率>95%

poly(DEDPM): X = C(COOEt)$_2$

poly(ECMCH): X = EtOOC

[Ru]^1: R^1 = H, R^2 = 2-Pr
[Ru]^2: R^1 = OMe, R^2 = Me
SIMes = 1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-4,5-二氢咪唑-2-啉基
[1,3-*bis*(2,4,6-trimethylphenyl)4,5-dihydroimidazolin-2-ylidene]

图示 4.16

4.4 其他反应

除了上述反应外，还有其他类型的炔烃反应能在水介质中进行。实例包括：在丙酮/水体系中 *Pseudomonas cepacia* 脂酶催化的乙酸炔丙基酯的水解反应[137]、在DMF/水中钌催化的炔丙基醇的环异构化-氧化反应[138]、在THF/水中末端炔烃的分子内烯丙基铟化（allylindination）反应[139]和后过渡金属催化的炔烃聚合反应[140]。

参考文献

1. Brandsma, L., in *Preparative Acetylenic Chemistry*, Heus-Kloos, Y. A., Van Der Heiden, R., Verkruijsse, H. D., eds., 2nd ed. Elsevier, New York, 1988; Brandsma, L., Vasilevsky, S. F., Verkruijsse, H. D., *Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis*. Springer-Verlag; New York, 1999.
2. Glaser, C., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 422.
3. Baeyer, A., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, *15*, 50.
4. For an example, see: Anderson, S., Anderson, H. L., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1956.
5. For reviews, see: Cadiot, P., Chodkiewicz, W., *Chemistry of Acetylenes* Viehe, H. G., ed. (1969), 597.
6. Amatore, C., Blart, E., Genet, J. P., Jutand, A., Lemaire-Audoire, S., Savignac, M., *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6829.
7. Li, P-H., Yan, J-C., Wang, M., Wang, L., *Chin. J. Chem.* **2004**, *22*, 219.
8. Straus, F., *Annalen* **1905**, *342*, 190.
9. Baidossi, W., Goren, N., Blum, J., *J. Mol. Cat.* **1993**, *85*, 153.
10. Trost, B. M., Chan, C., Ruhter, G., *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3486.
11. Chen, L., Li, C.-J., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2771.
12. Masuda, Y., Murata, M., Sato, K., Watanabe, S., *Chem. Commun.* **1998**, 807.
13. Sonogashira, K., in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Negishi, E., ed. Wiley, Hoboken, 2002, p. 493.
14. Casalnuovo, A. L., Calabrese, J. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4324.
15. Genet, J. P., Blart, E., Savignac, M., *Synlett*, **1992**, 715.
16. Davydov, D. V., Beletskaya, I. P., *Russian Chem. Bull.* **1995**, *44*, 965; Bumagin, N. A., Bykov, V. V., Beletskaya, I. P., *Russ. J. Org. Chem.* **1995**, *31*, 348.
17. Davydov, D. V., Beletskaya, I. P., *Russ. Chem. Bull.* **1995**, *44*, 965.

18. Vlassa, M., Ciocan-Tarta, I., Margineanu, F., Oprean, I., *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1337.
19. Pal, M., Subramanian, V., Yeleswarapu, K. R., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8221; Uozumi, Y., Kobayashi, Y., *Heterocycles* **2003**, *59*, 71.
20. Li, C.-J., Chen, D. L., Costello, C. W., *Org. Res. Proc. Devel.* **1997**, *1*, 315.
21. Li, C.-J., Slaven, W. T. IV, John, V. T., Banerjee, S., *Chem. Commun.* **1997**, 1569.
22. Li,C.-J., Slaven, W. T. IV, Chen, Y. P., John, V. T., Rachakonda, S. H., *Chem. Commun.* **1998**, 1351.
23. Pirguliyev, N. Sh., Brel, V. K., Zefirov, N. S., Stang, P. J., *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12377; Sheremetev, A. B., Mantseva, E. V., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5759.
24. Beletskaya, I. P., Latyshev, G. V., Tsvetkov, A. V., Lukashev, N. V., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5011.
25. (a) Appukkuttan, P., Dehaen, W., Van der Eycken, E., *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4713. (b) Arvela, R. K., Leadbeater, N. E., Sangi, M. S., Williams, V. A., Granados, P., Singer, R. D., *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 161.
26. Chen L., Li, C.-J., *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3151.
27. Bergbreiter, D. E., Liu, Y-S., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7843.
28. Xia, M., Wang, Y. G., *Chinese Chemical Lett.*. **2001**, *12*, 941.
29. Quignard, F., Larbot, S., Goutodier, S., Choplin, A., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2002**, 1147.
30. Uozumi, Y., Kobayashi, Y., *Heterocycles* **2003**, *59*, 71.
31. Dibowski, H., Schmidtchen, F. P., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 525.
32. Dibowski, H., Schmidtchen, F. P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 476.
33. Bong, D. T., Ghadiri, M. R., *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2509.
34. Lopez-Deber, M. P., Castedo, L., Granja, J. R., *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 2823.
35. Wang, L., Li, P., *Syn. Comm.* **2003**, *33*, 3679.
36. Pal, M., Subramanian, V., Parasuraman, K., Yeleswarapu, K. R., *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9563.
37. Nájera, C., Gil-Moltó, J., Karlström, S., Falvello, L. R., *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1451.
38. Wolf, C., Lerebours, R., *Org. Biomol.Chem.* **2004**, *2*, 2161.
39. Beletskaya, I. P., Latyshev, G. V., Tsvetkov, A. V., Lukashev, N. V., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5011.
40. Chodkiewicz, W., *Ann. Chim. (Paris)* **1957**, *2*, 819; Chodkiewicz, W., Cadiot, P., *Corpt. Rend. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1955**, *241*, 1055.

41. Gardner, J. N., Jones, E. R. H., Leeming, P. R., Stephenson, J. S., *J. Chem. Soc. 1960*, 691.
42. Amatore, C., Blart, E., Genet, J. P., Jutand, A., Lemaire-Audoire, S., Savignac, M., *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6829.
43. Dibowski, H., Schmidtchen, F. P., *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2325.
44. Marino, J. P., Nguyen, H. N., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6841.
45. Kang, S-K., Lim, K-H., Ho, P-S., Kim, W-Y., *Synthesis.* **1997**, 874.
46. Mohamed Ahmed, M. S., Mori, A., *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3057; see also Liang, B., Huang, M., You, Z., Xiong, Z., Lu, K., Fathi, R., Chen, J., Yang, Z., *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6097.
47. Wei, C., Li, C.-J., *Green Chem.* **2002**, *4*, 39; Li, C. J., *Acc. Chem. Res.* **2002,** *35*, 533.
48. Yao, X, Li, C.-J., *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4395.
49. Yao, X, Li, C.-J., *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1953.
50. Bloch, R. *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 1407; Aubrecht, K. B., Winemiller, M. D., Collum, D. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 11084.
51. Li, C.-J., Wei, C., *Chem. Comm.* **2002**, 268.
52. Wei, C., Li, C.-J., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9584.
53. Wei, C., Li, Z., Li, C.-J., *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4473.
54. Wei, C., Mague, J. T., Li, C.-J., *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* **2004**, *101*, 5749; Wei, C., Li, Z., Li, C.-J., *Synlett.* **2004**, 1472; Wei, C., Li, C.-J., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5638.
55. For recent reviews on microwave irradiation-assisted organic synthesis, see: Kuhnert, N., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1863; Lidstrom, P., Tierney, J., Wathey, B., Westman, J., *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225.
56. Shi, L., Tu, Y-Q., Wang, M., Zhang, F-M., Fan, C-A., *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1001.
57. Zhang, J., Wei, C., Li, C.-J., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5731.
58. Huang, B., Yao, X., Li, C.-J., *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1528.
59. Knopfel, T. F., Carreira, E. M., *J. Am. Chem. Soc.* **2003,** *125*, 6054.
60. Chen, L., Li, C.-J., *Chem. Comm.* **2004**, 2362.
61. Lerum, R. V., Chisholm, J. D., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6591.
62. Horvath, H. H., Joo, F., *React. Kinet. Catal. Lett.* **2005**, *85*, 355.
63. Tour, J. M., Cooper, J. P., Pendalwar, S. L., *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3452.
64. Demerseman, B., Dixneuf, P. H., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 665.
65. Jennings, J. M., Bryson, T. A., Gibson, J. M., *Green Chemistry* **2000**, *2*, 87; Cai, Z-S., Kuntz, R. R., *Langmuir* **1988**, *4*, 830; Degani, Y., Willner, I., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1986**, 37.

66. Frieman, R. H., Kennedy, E. R., Lucas, H. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 722.
67. Taqui Khan, M. M., Halligudi, S. B., Shukla, S., *J. Mol. Catal.* **1990**, *58*, 299.
68. March, J., *Advanced Organic Chemistry*, 4th ed. Wiley, New York, 1992, p. 762; Damiano, J. P., Postel, M., *J. Organomet. Chem.* **1996**, *522*, 303.
69. Tokunaga, M., Wakatsuki, Y., *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2867.
70. Alvarez, P., Bassetti, M., Gimeno, J., Mancini, G., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8467.
71. Lucey, D. W., Atwood, J. D., *Organometallics* **2002**, *21*, 2481.
72. Baidossi, W., Lahav, M., Blum, J., *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 669.
73. Iimura, S., Manabe, K., Kobayashi, S., *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2416.
74. Vasudevan, A., Verzal, M. K., *Synlett.* **2004**, 631.
75. For recent reviews, see: Beller, M., Seayad, J., Tillack, A., Jiao, H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3368; Alonso, F., Beletskaya, I. P., Yus, M., *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079.
76. Bergbreiter, D. E., Case, B. L., Liu, Y.-S., Caraway, J. W., *Macromolecules* **1998**, *31*, 6053.
77. Uozumi, Y., Kobayashi, Y., *Heterocycles* **2003**, *59*, 71.
78. Pal, M., Subramanian, V., Yeleswarapu, K. R., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8221.
79. (a) Beller, M., Seayad, J., Tillack, A., Jiao, H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3368. (b) Alonso, F., Beletskaya, I. P., Yus, M., *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079.
80. Arcadi, A., Bianchi, G., Marinelli, F., *Synthesis* **2004**, 610.
81. Vasudevan, A., Verzal, M. K., *Synlett.* **2004**, 631.
82. Denmark, S. E., Neuville, L., *Org. Lett.* **2000**, 2, 3221; Hatanaka, Y., Hiyama, T., *Synlett*, **1991**, 845; McIntosh, M. C., Weinreb, S. M., *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5010; Blumenkopf, T. A., Overman, L. E., *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 857; Corey, E. J., Seibel, W. L., *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 905; Wolfsberger, W., *J. Prakt. Chem.* **1992**, *334*, 453.
83. For recent examples: Wang, F., Neckers, D. C., *J. Organomet. Chem.* **2003**, *665*, 1; Motoda, D., Shinokubo, H., Oshima, K., *Synlett*, **2002**, 1529; Kawanami, Y., Sonoda, Y., Mori, T., Yamamoto, K., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2825.
84. Speier, J. L., Webster, J. A., Barnes, G. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 974.

85. Wu, W., Li, C.-J., *Chem. Comm.* **2003**, 1668.
86. Sato, A., Kinoshita, H., Shinokubo, H., Oshima, K., *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2217.
87. Kinoshita, H., Nakamura, T., Kakiya, H., Shinokubo, H., Matsubara, S., Oshima, K., *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2521.
88. Wu, W., Li, C.-J., *Lett. Org. Chem.* **2004**, *1*, 122.
89. Hayashi, T., Inoue, K., Taniguchi, N., Ogasawara, M., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9918.
90. Lautens, M., Yoshida, M., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 123; Lautens, M., Yoshida, M., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 762.
91. Genin, E., Michelet, V., Genet, J.-P., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4157.
92. Alper, H., Currie, J. K., des Abbayes, H., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 311; Alper, H., Petrignani, J.-F., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1154.
93. Arzoumanian, H., Cochini, F., Nuel, D., Rosas, N., *Organometallics* **1993**, *12*, 1871; Arzoumanian, H., Cochini, F., Nuel, D., Petrignani, J. F., Rosas, N., *Organometallics* **1992**, *11*, 493.
94. Arzoumanian, H., Nuel, D., Jean, M., Cabrera, A., Garcia, J. L., Rosas, N., *Organometallics* **1995**, *14*, 5438.
95. Arzoumanian, H., Jean, M., Nuel, D., Cabrera, A., Guiterrez, J. L. G., Rosas, N., *Organometallics* **1997**, *16*, 2726.
96. Rosas, N., Salmón, M., Sharma, P., Alvarez, C., Ramirez, R., Garcia, J. L., Arzoumanian, H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 1493.
97. Gabriele, B., Veltri, L., Salerno, G., Costa, M., Chiusoli, G. P., *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1722.
98. Srinivasan, N. S., Lee, D. G., *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1574.
99. Gorgues, A., Stephan, D., Cousseau, J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1493.
100. Larpent, C., Meignan, G., *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4331; Larpent, C., Meignan, G., Patin, H., *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6381.
101. Derien, S., Jan, D., Dixneuf, P. H., *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5511.
102. Galindo, A. C., Oliveira, J. M., Barboza, M. A. G., Goncalves, S. M. C., Henezes, P. H., *Phos. Sulf. Silic. Relat. Elem.* **2001**, *171–172*, 383.
103. Motoda, D., Kinoshita, H., Shinokubo, H., Oshima, K., *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 261.
104. Li, J-H., Xie, Y-X., Yin, D-L., *Green Chemistry* **2002**, *4*, 505.
105. Pauson, P. L., in *Organometallics in Organic Synthesis,* de Meijere, A., tom Dieck, H., eds. Springer, Berlin, 1987, p. 233; Pauson, P. L., *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5855; Khand, I. U., Knox, G. R., Pauson, P. L., Watts, W. E., Foreman, M. I., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 977;

Pauson, P. L., Khand, I. U., Knox, G. R., Watts, W. E., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 36.

106. Sugihara, T., Yamada, M., Ban, H., Yamaguchi, M., Kaneko, C., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2801.
107. Son, S. U., Lee, S. I., Chung, Y. K., Kim, S-W., Hyeon, T., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 277.
108. Krafft, M. E., Wright, J. A., Bonaga, L. V. R., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3417.
109. Vollhardt, K. P. C., Bergman, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4996; Vollhardt, K. P. C., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 539. For excellent reviews on metal-mediated cycloaddition, see: Grotjahn, D. B., in *Comprehensive Organometallic Chemistry II,* Abel, E. W., Stone, F. G. A., Wilkinson, G., Hegedus, L. S., eds. Pergamon, Tarrytown, NY, 1995, Vol. 12, pp. 741–770; Schore, N. E., in *Comprehensive Organic Synthesis,* Trost, B. M., Fleming, I., Paquette, L. A., eds. Pergamon, Elmsford, NY, 1991, Vol. 5, pp. 1129–1162.
110. Jerome, K. S., Parsons, E. J., *Organometallics* **1993**, *12*, 2991.
111. Sigman, M. S., Fatland, A. W., Eaton, B. E., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5130.
112. Yong, L., Butenschöen, H., *Chem. Comm.* **2002,** 2852.
113. Uozumi, Y., Nakazono, M., *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 274.
114. Dietrich, B., Viout, P., Lehn, J.-M., *Macrocyclic Chemistry*, Wiley-VCH: Weinheim, 1993.
115. Kinoshita, H., Shinokubo, H., Oshima, K., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7784.
116. For rate enhancement of the Diels-Alder reaction in aqueous media, see: Lubineau, A., Auge, J., in *Modern Solvent in Organic Synthesis*, Knochel, P., ed. Springer-Verlag, Berlin, 1999, p 1; *Organic Synthesis in Water*, Grieco, P. A., Ed., Blackie Academic & Professional, London, 1998; Breslow, R., *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 159; Grieco, P. A., *Aldrichimica Acta* **1991**, *24*, 59.
117. Li, J-H., Xie, Y-X., *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 1737.
118. For examples, see: Grotjahn, D. B., Vollhardt, K. P. C., *Synthesis* **1993**, 579; Vollhardt, K. P. C., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 539; Vollhardt, K. P. C., Bergman, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4996; Wakatsuki, Y., Yamazaki, H., *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 3383.
119. Fatland, A. W., Eaton, B. E., *Org. Lett.,* **2000**, *2*, 3131.
120. Heller, B., Sundermann, B., Buschmann, H., Drexler, H.-J., You, J., Holzgrabe, U., Heller, E., Oehme, G., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4414; Heller, B., *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1999**, *47*, 9; Heller, B., Heller, D., Wagler, P., Oehme, G., *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1998**, *136*, 219; Heller, B.,

Heller, D., Oehme, G., *EPA Newsl.* **1998**, *62*, 37; Wagler, P., Heller, B., Ortner, J., Funken, K. H., Oehme, G., *Chemie-Ingenieur-Technik.* **1996**, *68*, 823; Heller, B., Oehme, G., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 179; Karabet, F., Heller, B., Kortus, K., Oehme, G., *Appl. Organomet. Chem.* **1995**, *9*, 651; Heller, B., Reihsig, J., Schulz, W., Oehme, G., *Appl. Organomet. Chem.* **1993**, *7*, 641.

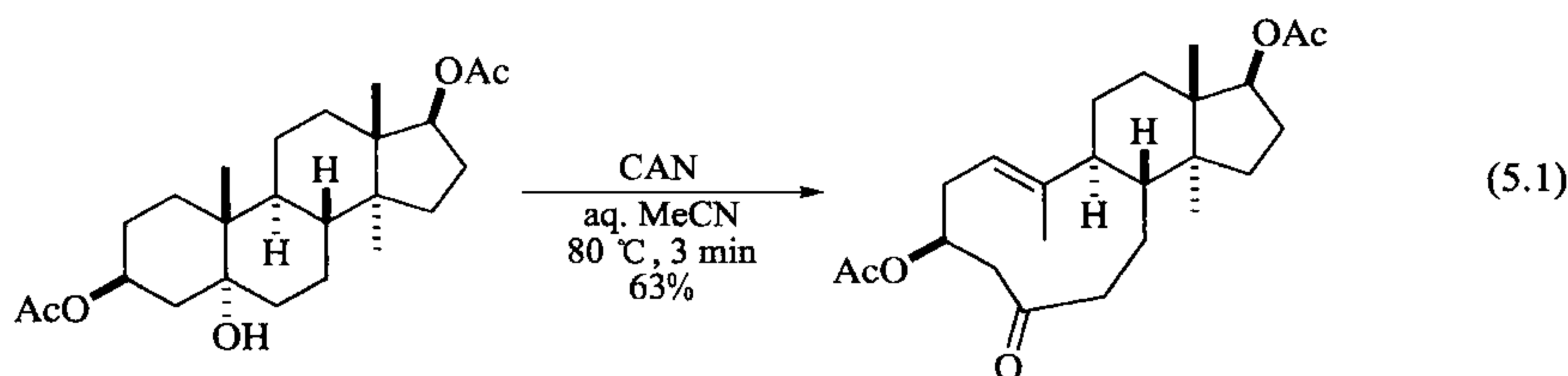
121. Borwieck, H., Walter, O., Dinjus, E., Rebizant, J., *J. Organomet.Chem.* **1998**, *570*, 121.
122. Sikora, D., Gajda, T., *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2243; Wamhoff, H., in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Katritzky, A. R., Rees, C. W., eds. Pergamon: Oxford, 1984, Vol. 5, pp. 669–732.
123. Finley, K. T., in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds,* Montgomery, J. A., Ed. John Wiley & Sons, New York, 1980, *Vol 39.*
124. Howell, S. J., Spencer, N., Philp, D., *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 4945; Gothelf, K. V., Jorgensen, K. A., *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863; Padwa A., in *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M., Ed. Pergamon, Oxford, 1991, Vol. 4, pp. 1069–1109; Huisgen, R. in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry,* Padwa. A., Ed. Wiley, New York, 1984, pp. 1–176.
125. Rostovtsev, V. V., Green, L. G., Fokin, V. V., Sharpless, K. B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.
126. Wang, Q., Chan, T. R., Hilgraf, R., Fokin, V. V., Sharpless, K. B., Finn, M. G., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3192.
127. Wang, Z-X., Qin, H-L., *Chem. Commun.* **2003**, 2450.
128. Li, Z., Seo, T. S., Ju, J., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3143.
129. Daidone, G., Maggio, B., Plescia, S., Raffa, D., Musiu, C., Milia, C., Perra, G., Marongiu, M. E., *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 375; Tsuji, K., Nakamura, K., Konishi, N., Tojo, T., Ochi, T., Senoh, H., Matsuo, M., *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 987; Nauduri, D., Reddy, G. B., *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1254.
130. Jiang, N., Li, C.-J., *Chem. Comm.* **2004**, 394.
131. Miura, T., Murakami, M., *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3339.
132. Motoda, D., Kinoshita, H., Shinokubo, H., Oshima, K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1860.
133. Wender, P. A., Love, J. A., Williams, T. J., *Synlett.* **2003**, 1295.
134. Rosas, N., Sharma, P., Alvarez, C., Cabrera, A., Ramírez, R., Delgado, A., Arzoumanian, H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 2341.
135. MacDiarmid, A. G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2581; Heeger, A. J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2591; Shirakawa, H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2575; *Handbook of Conducting Polymers*, Skotheim, T. A., Elsenbaumer, R. L., Reynolds, J. R., eds., 2nd ed. Dekker, New York, 1998.

136. Krause, J. O., Zarka, M. T., Anders, U., Weberskirch, R., Nuyken, O., Buchmeiser, M. R., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5965.
137. Kamezawa, M., Raku, T., Tachibana, H., Ohtani, T., Naoshima, Y., *Biosci. Biotechn. Biochem.* **1995**, *59*, 549.
138. Trost, B. M., Rhee, Y. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11680.
139. Salter, M. M., Sardo-Inffiri, S., *Synlett* **2002**, 2068.
140. Claverie, J. P., Soula, R., *Progr. Polym. Sci.* **2003**, *28*, 619.

第5章　醇、酚、醚、硫醇和硫醚

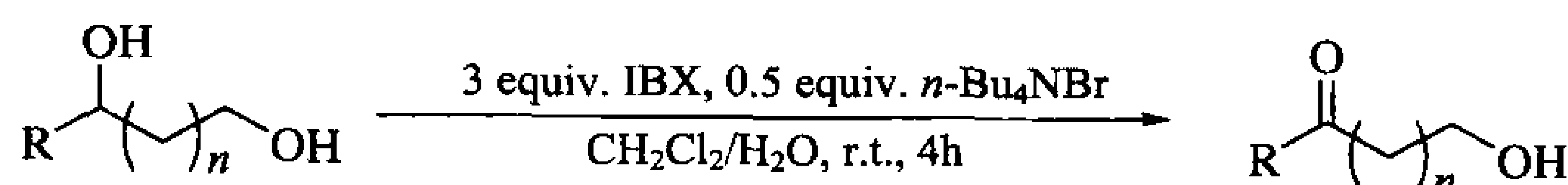
5.1　醇的氧化

在所有醇的水相反应中，氧化反应得到最广泛的研究。可以采用各种氧化剂进行这类反应。自然界的酶催化醇氧化过程是一个在水中的反应[1]。早期关于醇氧化反应的研究采用化学计量的高价铬和锰化合物。强酸能催化以铬为基础的水相氧化反应[2]。在乙酸和水的二元溶剂混合物中，二级醇的氧化反应速度随着水的比例增加而降低[3]。近来，已有报道，在中性苯/水体系中，使用重铬酸钾，由相应的一级和二级醇的氧化反应可以制备醛和酮[4]。另一个用于水相醇氧化反应的氧化剂是硝酸铵铈（cerium ammonium nitrate，CAN)。采用这个体系，氢醌、邻苯二酚及其衍生物能在水/乙腈中被氧化成醌[5]。在 Ce(Ⅳ)条件下，非活化的一级醇是不活泼的，而各种二级醇和苄醇能被 CAN 氧化成羰基化合物。叔醇被氧化解离，生成各种产物（反应式 5.1)[6]。Molander 详细综述了这一领域的文献[7]。



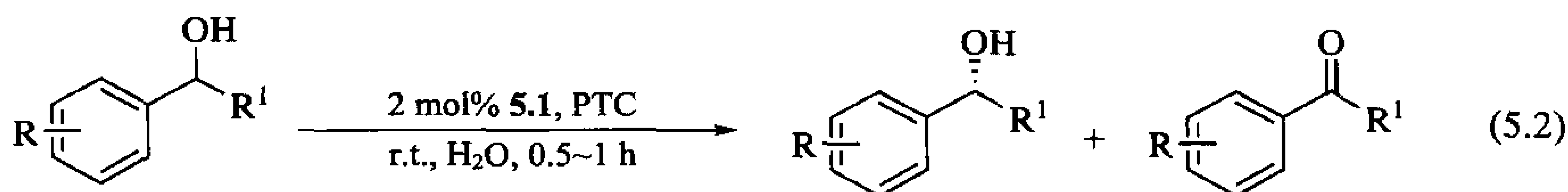
除了以金属为基础的氧化剂外，以卤素为基础的试剂也可用于氧化醇到醛和酮，用量必须是化学计量的。例如，在乙酸水溶液中，二级醇（如环己醇、2-辛醇等）被 NaOCl 氧化生成相应的酮，产率＞90％[8]。一级醇的活性较小。其他以卤素为基础的试剂，包括溴[9]、碘[10]、*N*-溴代丁二酰亚胺（*N*-bromosuccinimide，NBS)[11]、*N*-氯代烟酰胺[12]、二甲基二氧杂环丙烷[13]、次卤酸盐（hypohalites）等，再结合使用相转移催化剂，如 Bu_4NCl 或 Bu_4NHSO_4[14] 和 *N*-溴代乙内酰脲（*N*-bromohydantoin)[15]，可作为水介质中醇的氧化剂。2,2,6,6-四甲基-1-哌啶氧基（2,2,6,6-tertamethyl-1-piperidinyloxyl，TEMPO）也能催化该氧化反应[16]。在碳水化合物化学中，这类反应的历程已被详细研究[17]。对水中醇氧化反应特别有效的试剂是高价碘试剂，最初形成的羰基化合物不会被过氧化[18]。同一分子中虽有伯羟基存在，在该反应条件室温下，仅有仲羟基被化学

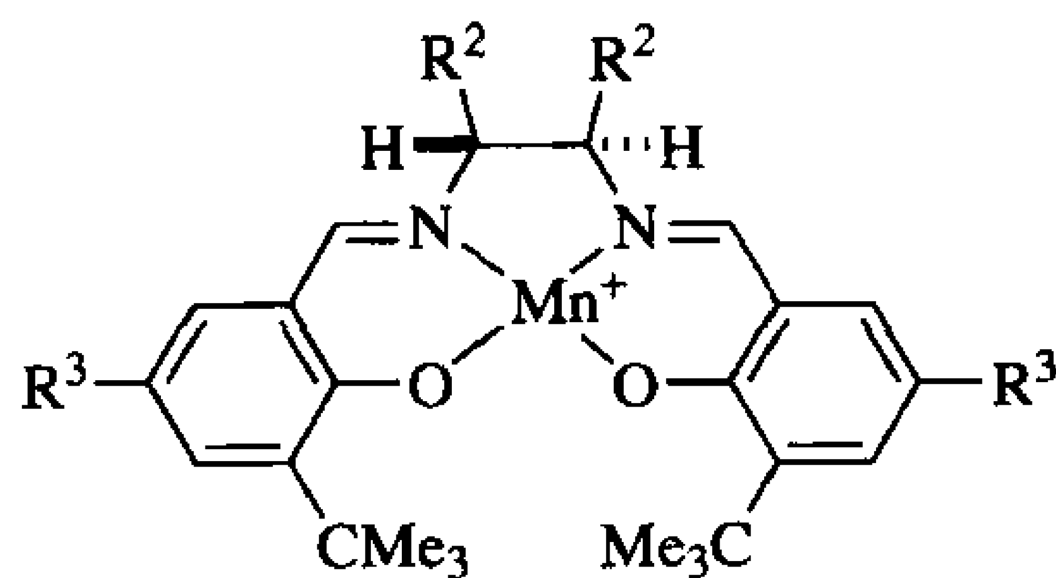
选择性地氧化成相应的酮，产率中等到良好（图示 5.1）[19]。也有报道，*o*-碘氧基苯甲酸（*o*-iodoxybenzoic acid，IBX）的水溶性衍生物可作为烯丙醇和苄醇的水中选择性氧化反应的试剂[20]。此外，关于在氨水中使用分子碘将伯醇直接氧化转化成腈[21]的研究也已有报道。在 1 atm，60 ℃下，在两相介质（1,2-二氯乙烷/水，5∶1）中，经 Br_2-HNO_3 催化，一级苄醇可被分子氧选择性地氧化成相应的芳香醛。在优化的实验条件下，脂肪醛氧化成酯[22]。钌络合物能有效地催化这类反应[23]。



图示 5.1

与多种过渡金属催化剂结合使用，过氧化氢对水中醇的氧化反应是更绿色的氧化剂。叔丁基过氧化氢和硫酸二氢钾（oxone）也可被用作类似的氧化剂[24]。这些过渡金属催化剂包括：四磺基酞菁铁（FePcTs）[25]、卟啉锰络合物[26]、$CuCl_2$-BQC[27]、以钨为基础的多金属氧酸盐[28]和烷氧基锆[29]。在有 salen-Mn(Ⅲ)络合物时，以二乙酰氧基碘苯为氧化剂，二级醇能被催化氧化成相应的酮，反应介质是二氯甲烷或水，产率高达 99%（反应式 5.2）[30]。在水介质中，采用过氧化氢，结合使用 Colins 的 TAMP 催化剂 **5.1**，对有机化合物的氧化分解是特别有效的催化剂。

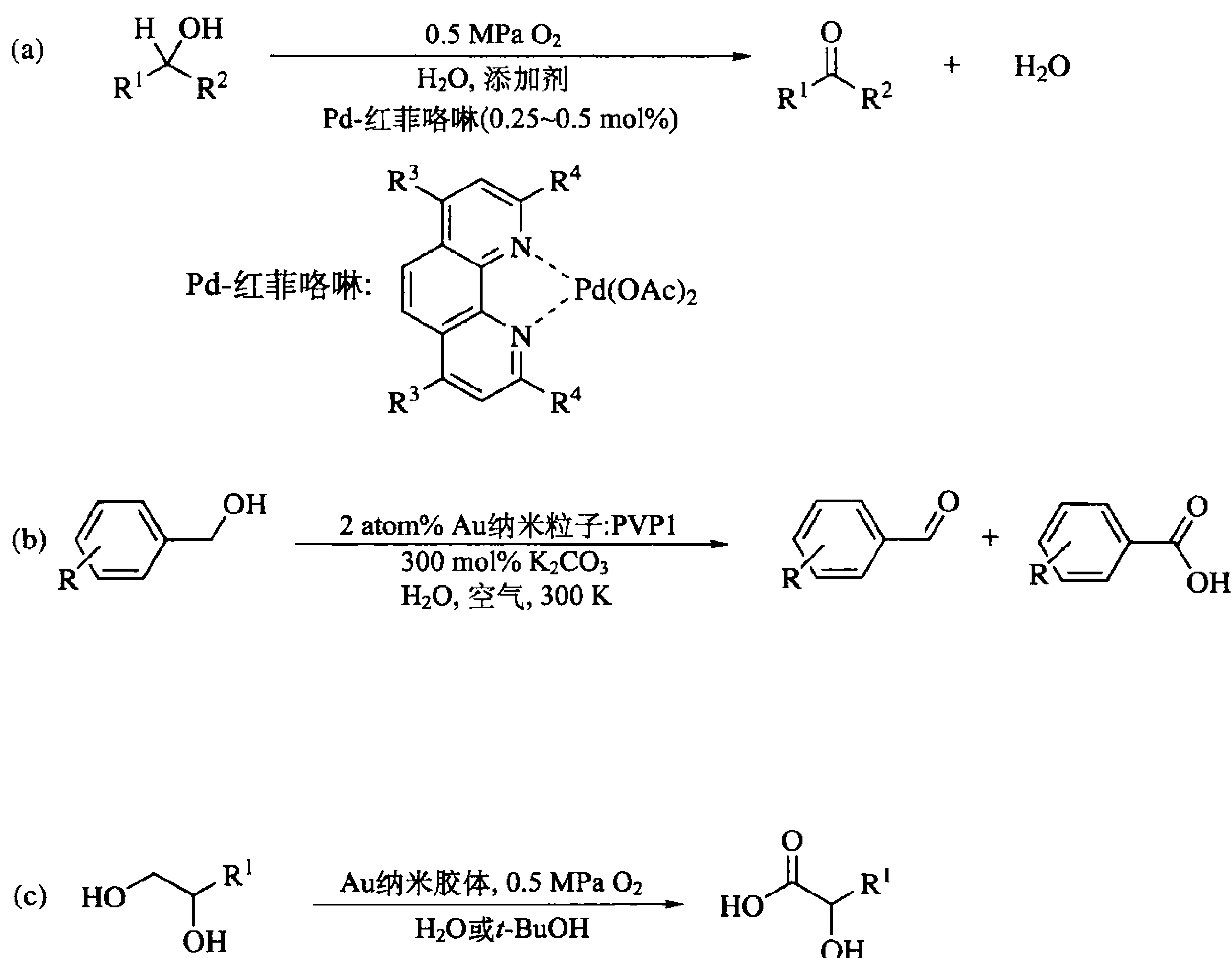




5.1

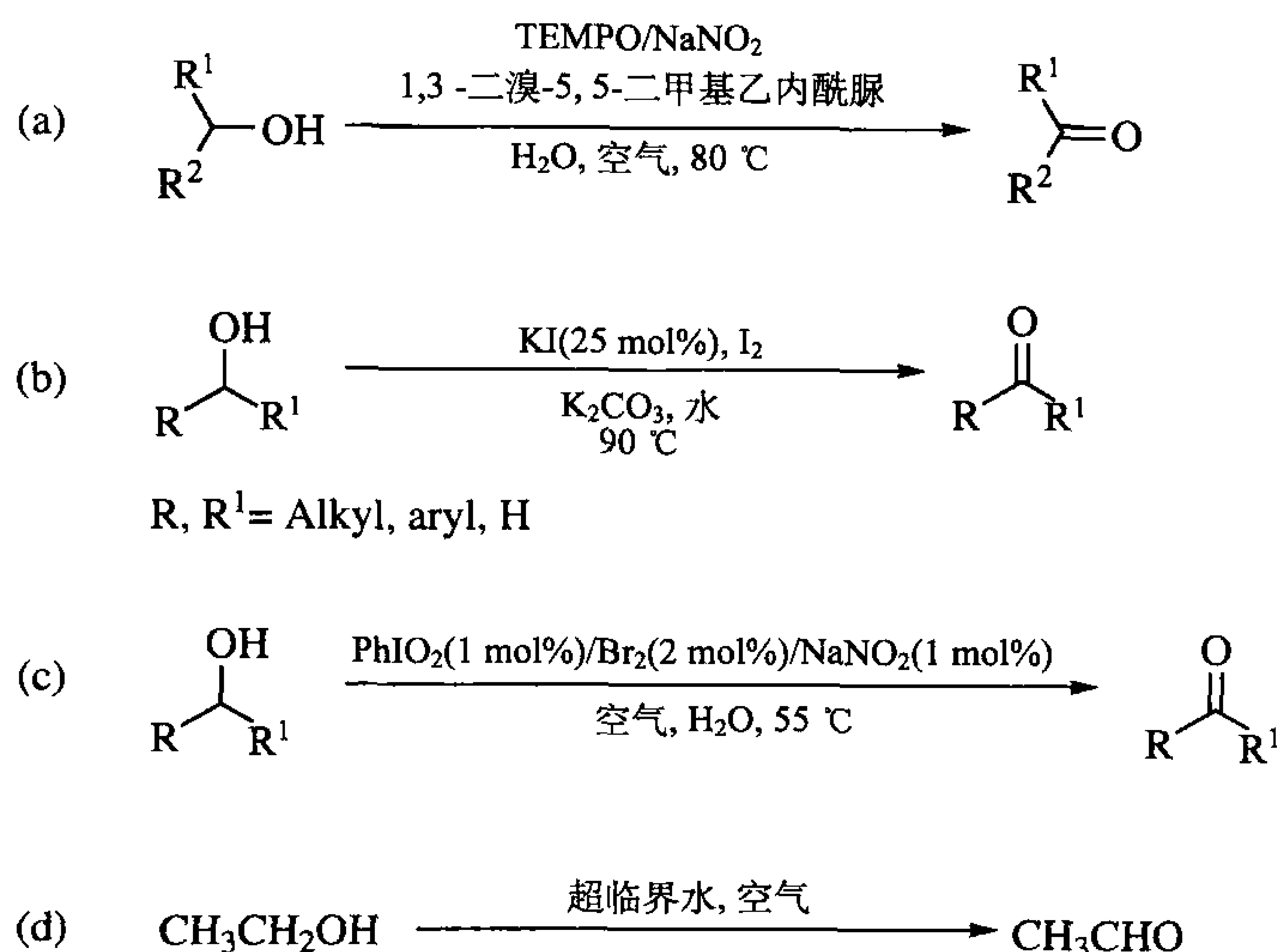
近来，以空气和氧气为氧化剂，在水介质中进行醇的氧化反应取得了很大进展。过渡金属催化剂和有机催化剂都已得到发展。许多过渡金属｛如钴[31]、铜[Cu(Ⅰ) 和 Cu(Ⅱ)][32]、Fe(Ⅲ)[33]、Co/Mn/Br 体系[34]、Ru(Ⅲ 和 Ⅳ)[35]和 $VOPO_4 \cdot 2H_2O$[36]｝的络合物也已被用来催化醇的空气氧化。以 Cu(Ⅰ) 络合物为基础的催化的空气氧化反应为自然界中含铜(Ⅰ)的氧化酶提供了一个模型[37]。

钯络合物，如水溶性的 Pd-红菲咯啉（bathophenanthroline），对各种类型的醇的空气氧化反应是选择性的催化剂，反应在水/醇两相体系中进行，生成醛、酮和羧酸［图示 5.2(a)］[38]。烯丙基和苄基醇被氧化成相应的醛。非活化的 1-己醇被氧化成己酸，若加入 TEMPO，反应能停止在生成醛的阶段。近来发现，纳米金粒子是水相条件下各种醇的氧化反应的高效催化剂。被聚（*N*-乙烯基-2-吡咯烷酮）稳定的金纳米簇（φ=1.3 nm）使苄醇很容易氧化到相应的醛和/或羧酸，反应在环境温度下水中进行［图示 5.2(b)］[39]。动力学研究揭示，较小尺寸的纳米粒子比较大的粒子显出更高的催化活性。两亲性树脂分散的纳米钯催化剂对这类水中反应也是高效的[40]。相似尺寸的金纳米粒子与钯纳米粒子（1.5 nm 和 2.2 nm）比较，发现金有更高的效率。氧化反应的机理可能包括吸附在小的 AuNCs 表面的类过氧化物分子的分子氧物种，该物种从烷氧化合物中吸收一个氢原子。在氧气气氛（0.5 MPa）下，被聚乙烯基醇稳定的金纳米胶体能氧化具有不同链长的 1,2-二醇，如 1,2-丙二醇或 1,2-辛二醇，给出相应的 α-羟基羧酸，反应有完全的化学选择性［图示 5.2(c)］[41]。Pt 纳米粒子也是有效的催化剂[42]。其他过渡金属催化的醇的氧化反应包括 Ir 催化的仲醇 Oppenauer 类型的氧化反应[43]和伯醇在氢氧化镍电极上的电化学氧化成醛的反应[44]。



图示 5.2

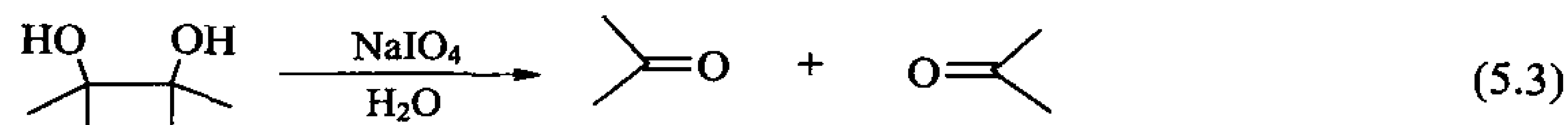
最近，采用有机催化剂的空气氧化反应也得到了发展，这对制药工业很有益。没有过渡金属的高效催化体系被开发应用于水中苄醇的空气氧化，催化剂是TEMPO（1 mol%），结合使用催化量的1，3-二溴-5，5-二甲基乙内酰脲和$NaNO_2$为共催化剂［图示5.3(a)］[45]。在厌氧的反应条件，90 ℃下，水中，I_2/KI/K_2CO_3/H_2O［图示5.3(b)］[46]和$PhIO_2$/Br_2/$NaNO_2$［图示5.3(c)］[47]能选择性地氧化醇到醛和酮，反应产率优异。另外，以空气为氧化剂，简单醇的氧化反应能在近临界和超临界水中进行［图示5.3(d)］[48]。实验数据符合纯自由基链式氧化反应机理。机理分析确认了经过乙醛的一级反应途径，包括第一步吸收羟基氢或从二级碳吸收氢原子。$CaCO_3$能催化这类氧化反应，反应过程中观测到H_2O_2的形成[49]。



图示5.3

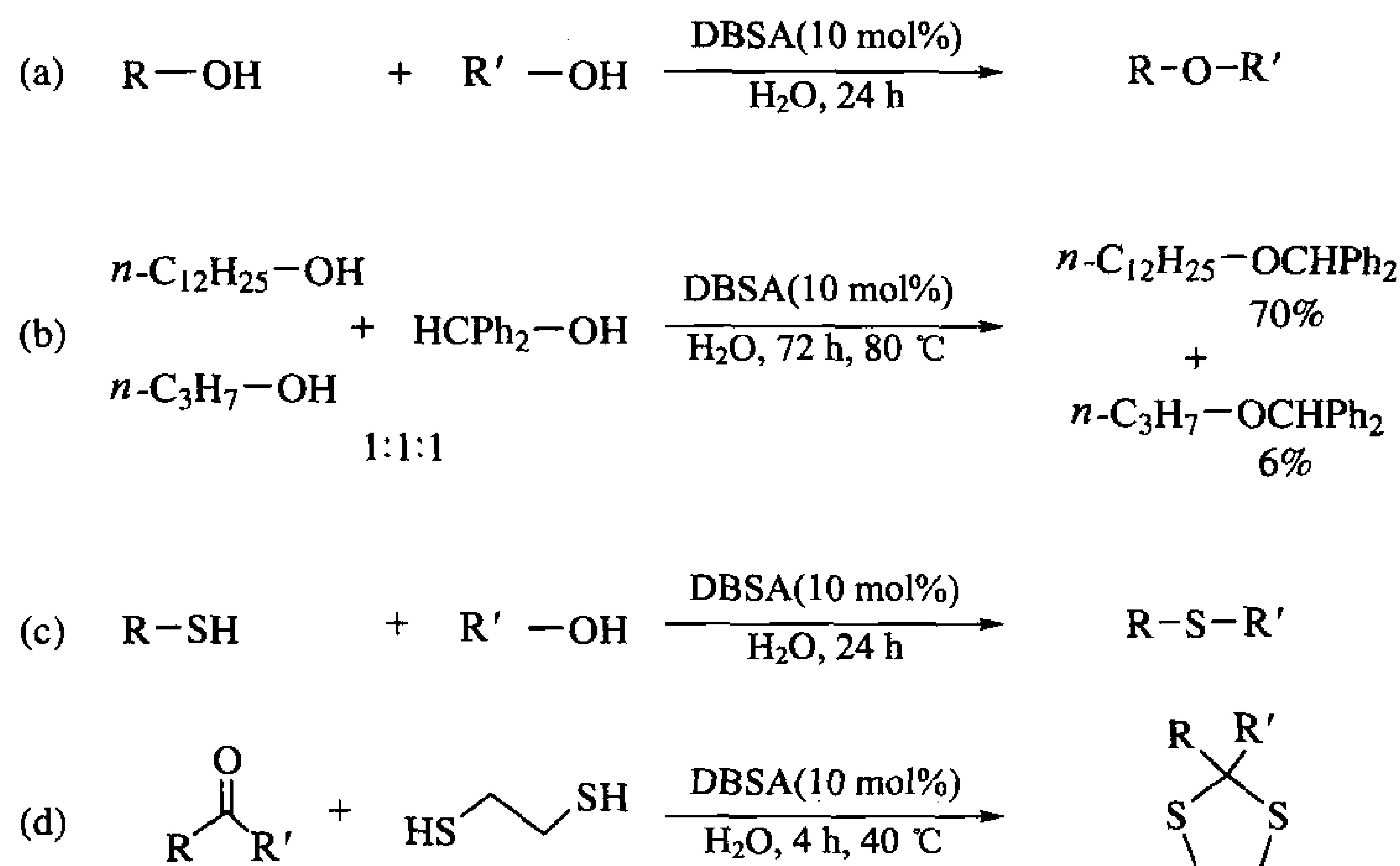
5.1.1 二醇的解离

Malaprade首先观察到过碘酸盐参与的邻二醇的氧化解离，给出两个羰基官能团（反应式5.3），此后，被广泛应用于碳水化合物的研究领域[50]。因为过碘酸钠试剂和碳水化合物都是水溶性的，反应常常在水介质中进行[51]。反应已被应用于多糖化合物，如淀粉[52]。研究比较了藻酸钠在水中和分散在乙醇/水（1∶1）中的过碘酸盐氧化反应[53]。因为藻酸钠能在乙醇/水中形成高黏性溶液，可以看到，在乙醇/水中进行的藻酸钠氧化反应更加普遍。



5.2 取代/消除反应

水介质中醇的经典反应是酸催化的亲核取代和消除反应。有强酸（如浓硫酸）存在时，醇经历亲核取代反应给出醚和消除反应生成烯烃。在超临界水中，385 ℃和 34.5 MPa 压力下，乙醇被“清洁”地转化为乙烯和乙醚[54]。近来，Kobayashi 及其合作者报道了 Brönsted 酸/表面活性剂结合的催化剂应用于由醇和硫醚的脱水形成醚、硫醚和二硫缩醛的反应。体系中加入表面活性剂十二烷基苯磺酸（dodecylbenzenesulfonic acid，DBSA），反应在水中 35～80 ℃下进行[55]。与经典的强酸催化的反应比较，该反应条件更温和，选择性更好。例如，采用 DBSA（10 mol%）为催化剂，水中苄醇的反应进行得很顺利，以高产率（～90%）给出相应的对称的醚。在相同的反应条件下，若以 TsOH 代替 DBSA，同一底物的醚化反应仅给出微量的产物。若两类醇，如伯醇和苄醇，同时存在，尽管使用了 2 当量的苄醇，仍可选择性地进行不对称醚化反应［图示 5.4(a)］。若两个醇的疏水性不同，也能实现选择性的醚化。当等量的十二烷基醇和丙醇与二苯甲醇在水中进行醚化反应时，加入 DBSA，选择性地生成二苯甲基十二烷基醚［图示 5.4(b)］。也能实现硫醇和醇之间的硫醚化反应［图示 5.4(c)］。

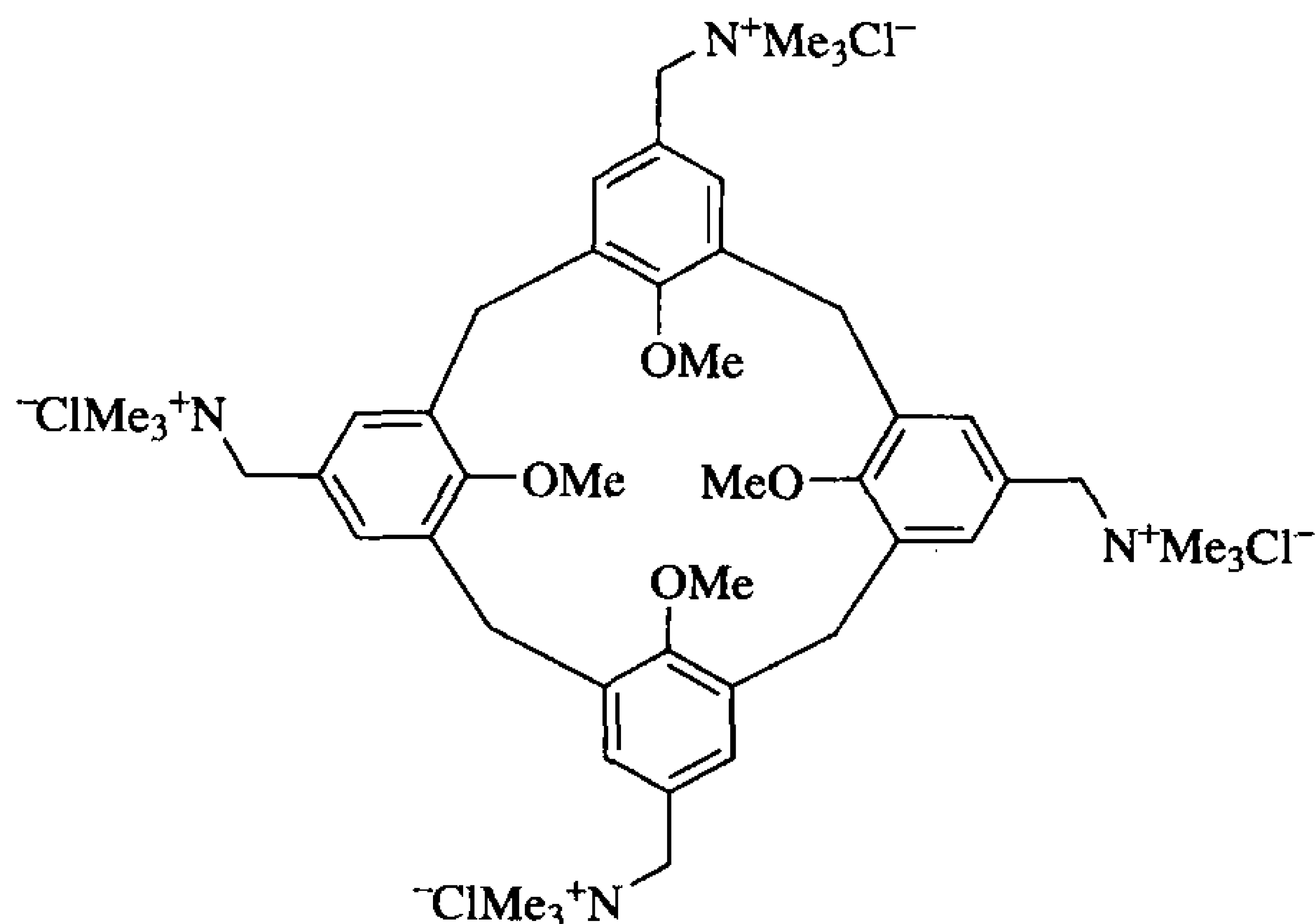


图示 5.4

DBSA 体系也能应用于醛和酮与 1,2-乙二硫醇的二硫缩醛化反应，生成相应的二硫缩醛［图示 5.4(d)］。提高反应温度则降低反应的产率。有趣的是，表面活性剂浓度的增加使产率降低，而缩短表面活性剂的烷基链长，将会丧失其催化

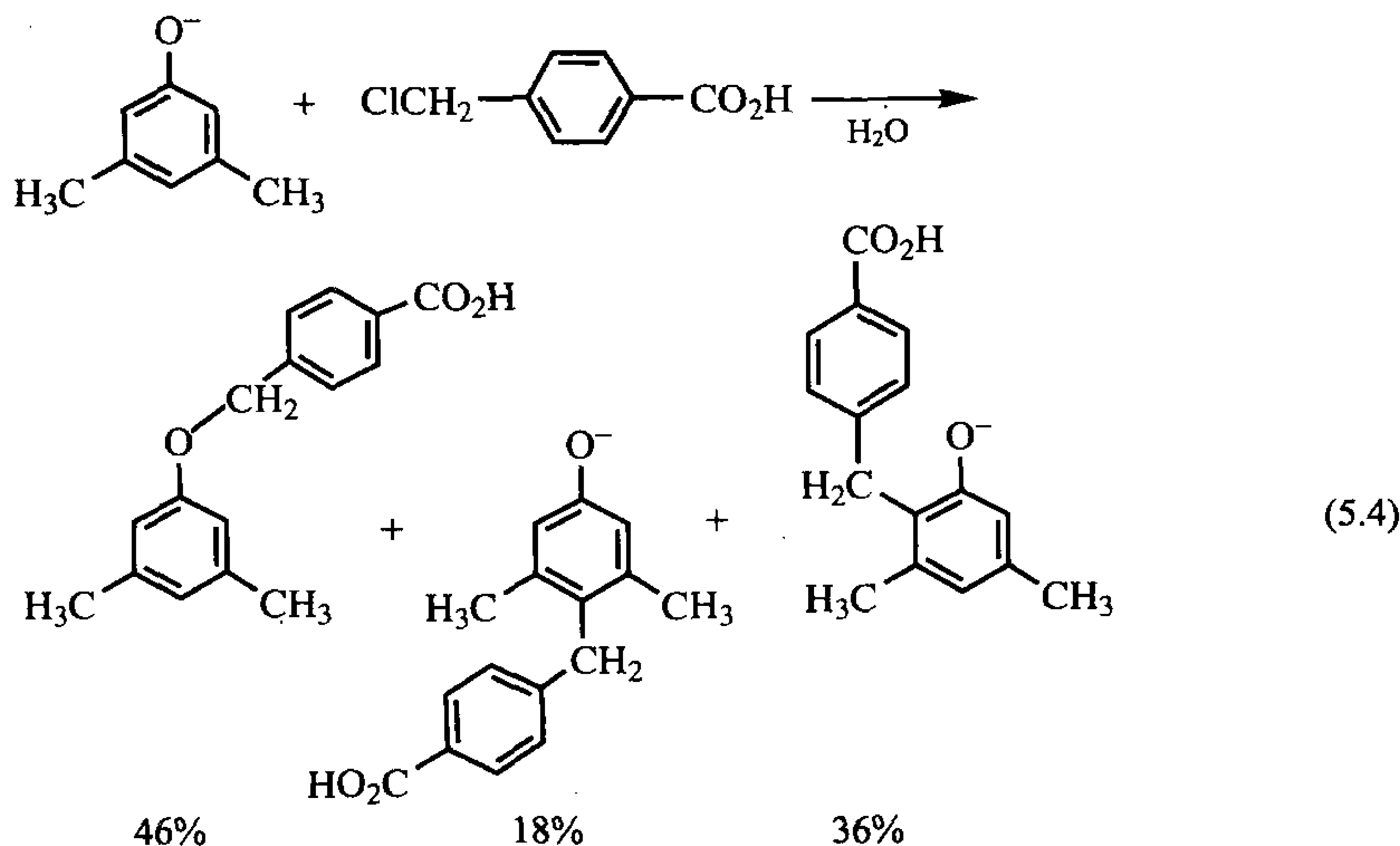
活性。光学显微镜的观察表明形成了胶束，进而假设形成了疏水的环境，从而降低了水的有效浓度，有利于脱水缩合反应。

另外，碱性条件下，醇（酚）与有机卤化物的 S_N2 亲核取代反应是经典的 Williamson 醚合成法。近来发现，在上沿带有三甲基铵基团的水溶性杯芳烃（n=4,6,8）（如杯[4]芳烃 **5.2**）对在 NaOH 水溶液中醇和苯酚与烷基卤化物的烷基化反应是反相相转移催化剂，反应的产率从良好到高[56]。



5.2

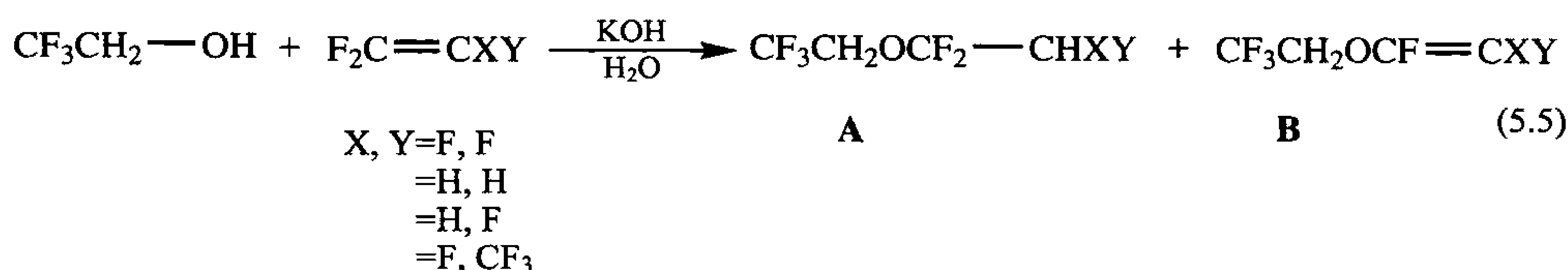
近来，Breslow 等详细研究了酚氧离子在水中的烷基化反应[57]。当酚氧化合物至少有一个烷基取代基时，酚氧化合物中的氧以及在苯环的邻位和对位的碳上都会发生烷基化反应（反应式 5.4）。在水中，而不是在非极性的有机溶剂中，会发生碳-烷基化反应。这归因于有机溶剂的反疏水效应（antihydrophobic effect）。



(5.4)

5.3　醇、酚和硫醇对烯键和炔键的加成反应

取决于烯烃和炔烃分子的性质，通过亲核或亲电反应的途径，可以进行醇对烯烃和炔烃的加成反应。通常，金属络合物，如 Hg(Ⅱ)，能催化水中醇对烯烃和炔烃的亲电加成反应。而在水中，这些反应又常常会与水合反应竞争。但是，已经发现，有水存在并以 Brönsted 酸为催化剂时，1,3-丁二烯与醇的醚化反应能高产率、选择性地制备烷氧基丁烯，$H_3CCH{=}CHCH_2OR$（R＝无取代的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基）和 $H_2C{=}CH(OR)CH_3$。反应还伴有还原二聚体的形成。例如，在有阳离子交换树脂时，1,3-丁二烯与 1-丁醇在水中反应转化为丁基醚，总产率为 62.3%；而在无水条件下进行与之相对应的醚化反应，产率为 59.6%[58]。2,2,2-三氟乙醇对氟代烯烃的加成反应给出氟代醚 **A** 和 **B**（反应式 5.5）。增加反应中质子源的量有利于生成 **A** 的反应。研究还发现，水作为溶剂对该反应是有效的质子源，同时能使反应的后处理简单化，也容易扩大反应物的用量规模[59]。当采用有机溶剂（如 1,4-二氧六环）时，同样能生成足够量的加成-消除反应产物 **B**。

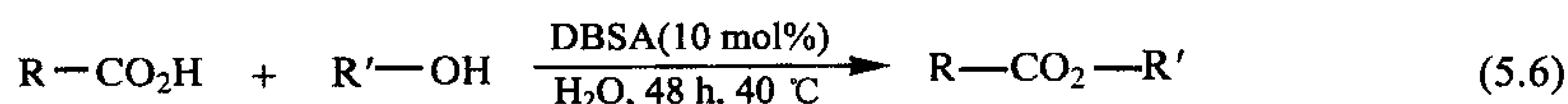


$$CF_3CH_2{-}OH + F_2C{=}CXY \xrightarrow[H_2O]{KOH} \underset{\mathbf{A}}{CF_3CH_2OCF_2{-}CHXY} + \underset{\mathbf{B}}{CF_3CH_2OCF{=}CXY} \quad (5.5)$$

X, Y=F, F; =H, H; =H, F; =F, CF_3

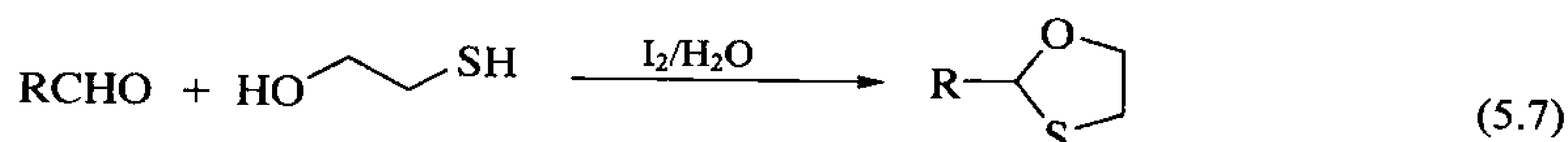
5.4　醇对 C═O 键的加成：酯化和形成缩醛的反应

酯化和形成缩醛的反应是自然界中最常见的反应，因为自然界的各种有机物中酯键和缩醛结构是很普遍的。这类酯化和形成缩醛的反应是通过酶催化作用实现的。但是，以化学的方法在水相进行此类反应相对较少。这是因为从熵的角度看，相关的逆反应和水解反应要有利得多。Kobayashi 及其合作者发现，能催化水中成醚反应的表面活性剂（如 DBSA，见 5.2 节）同样也能催化水中酯化和形成缩醛的反应[52]。这样，在 DBSA 催化的条件下，在水中，各种烷基羧酸与醇能转化为酯（反应式 5.6）。在该平衡反应中，带有较长烷基链的羧酸比有较短链的羧酸更易生成相应的酯。因此，两个有不同长度烷基链的羧酸可能实现选择性的酯化。



$$R{-}CO_2H + R'{-}OH \xrightarrow[H_2O,\ 48\ h,\ 40\ ^\circ C]{DBSA(10\ mol\%)} R{-}CO_2{-}R' \quad (5.6)$$

在水相条件下，小的醛容易形成环状缩醛类型的低聚物[60]。在水中，二醇和多醇与各种醛很容易形成环状的缩醛，这个方法已被应用于从稀的水溶液中萃取多羟基化合物[61]。从 $HSCH_2OH$ 能化学选择性地保护脂肪和芳香醛的反应中可以发现，I_2 对水中的反应是有效的催化剂，在温和的条件下，反应给出 1,3-氧硫杂环戊烷缩醛（反应式 5.7）[62]。



(5.7)

5.5 醚和环醚的反应

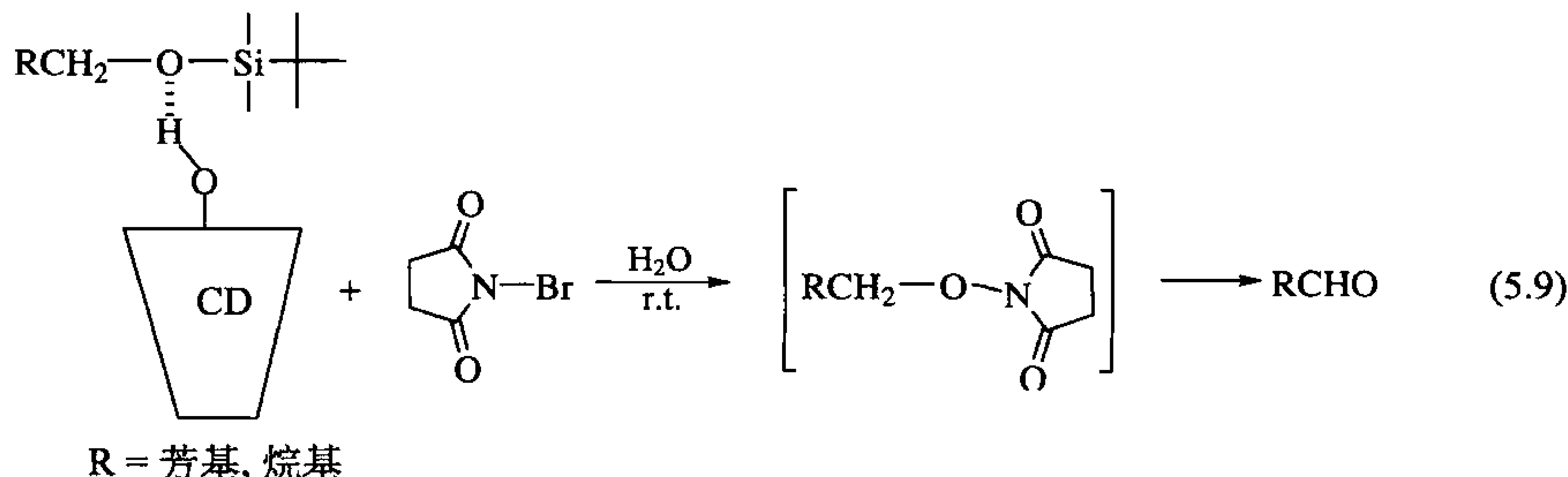
5.5.1 醚和环醚

若有强氧化剂（如硫酸水溶液中的铬酸）存在，二异丙基醚能被氧化成丙酮，而不是优先水解成异丙醇[63]。没有氧化剂，就只得到水解产物。异戊二烯基醚，用作羟基的保护基团，在二氯甲烷/水（9∶1）中，室温下，很容易被 DDQ 解离（反应式 5.8）[64]。该反应条件可"容忍"其他醚类官能团，如丙酮化合物、烯丙基、苄基、TBS 和 TBDPS 基团等的存在。催化量的 DDQ，结合使用 3 当量的 $Mn(OAc)_3$，能很好地代替化学计量的 DDQ，但反应时间较长。



(5.8)

为离解 TBDMS 醚，在水中结合使用 β-环糊精，NBS 很有效（反应式 5.9）[65]。另外，SmI_2/H_2O/胺的混合体系为选择性脱除烯丙基和选择性离解不饱和烯丙基醚键提供了简易的方法，反应生成相应的醇，产率由良好到优异。这个方法对醇和碳水化合物的脱保护反应很有用（反应式 5.10）[66]。同时，在亚临界和超临界水中的水相热解反应的条件下，许多芳基和苄基醚能被有效地解离成相应的醇和酚[67]。二芳基醚的解离反应速度与各种盐的浓度成反比，该反应是煤液化试验的模型反应。



(5.9)



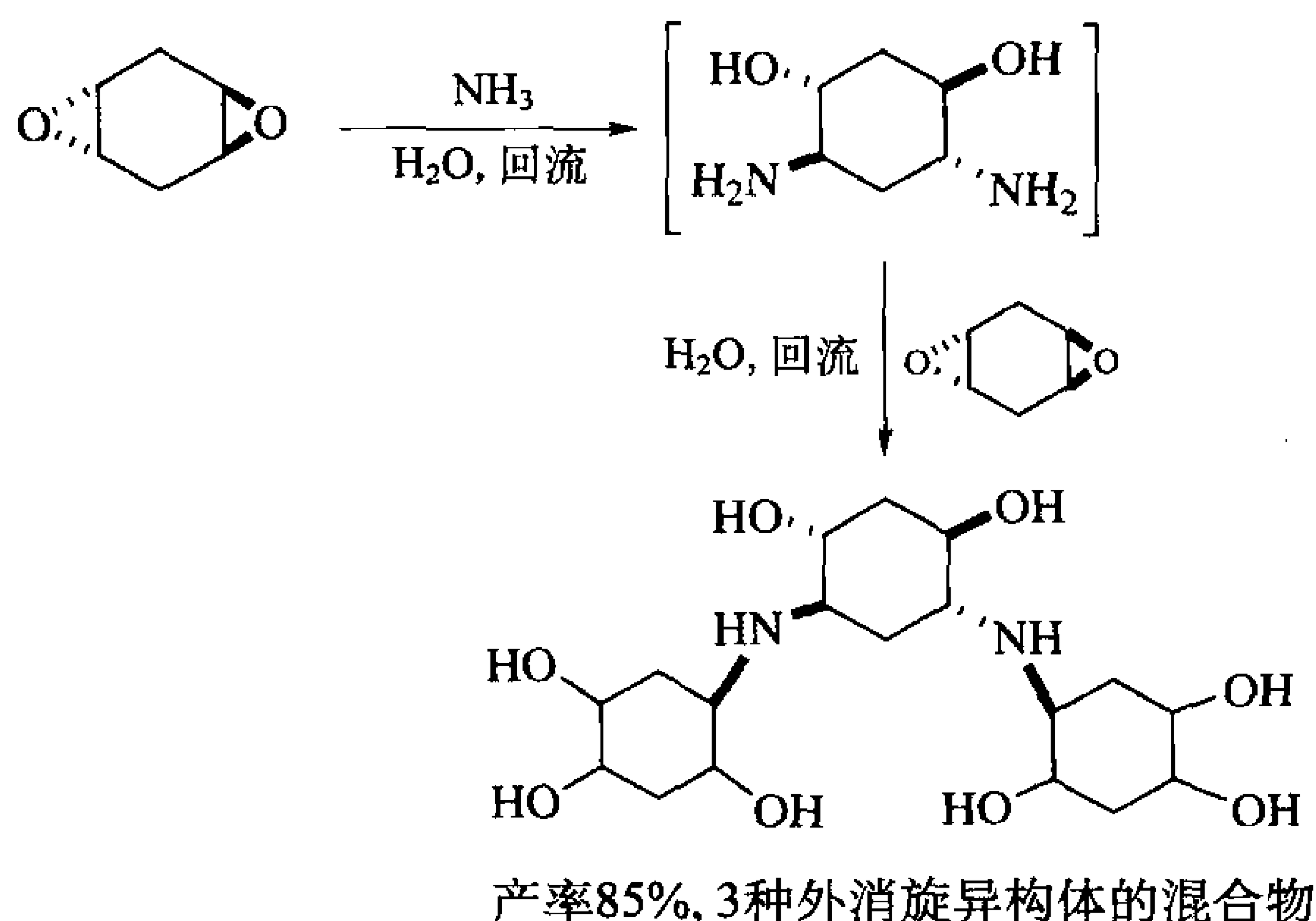
(5.10)

i. $SmI_2/H_2O/Et_3N$, r.t., 2 h, >99%
ii. $SmI_2/H_2O/i\text{-}PrNH_2$, r.t., 1 min, >99%

5.5.2　水中环氧化物的反应和“点击化学”

环氧化物被水离解是一个经典的反应。在水介质中，酸和碱能催化这类环氧化物的离解反应。若有其他亲核试剂存在，可得到相应的亲核开环产物，该亲核试剂也参加到产物中[68]。实例包括：叠氮化物、碘化物和硫醇在有或没有金属盐存在时进行的水相反应。反应介质的 pH 控制了反应活性和区域选择性。选择适当的 pH，即使是盐，如 $AlCl_3$，$SnCl_4$ 和 $TiCl_4$，也能被用作开环反应的催化剂。

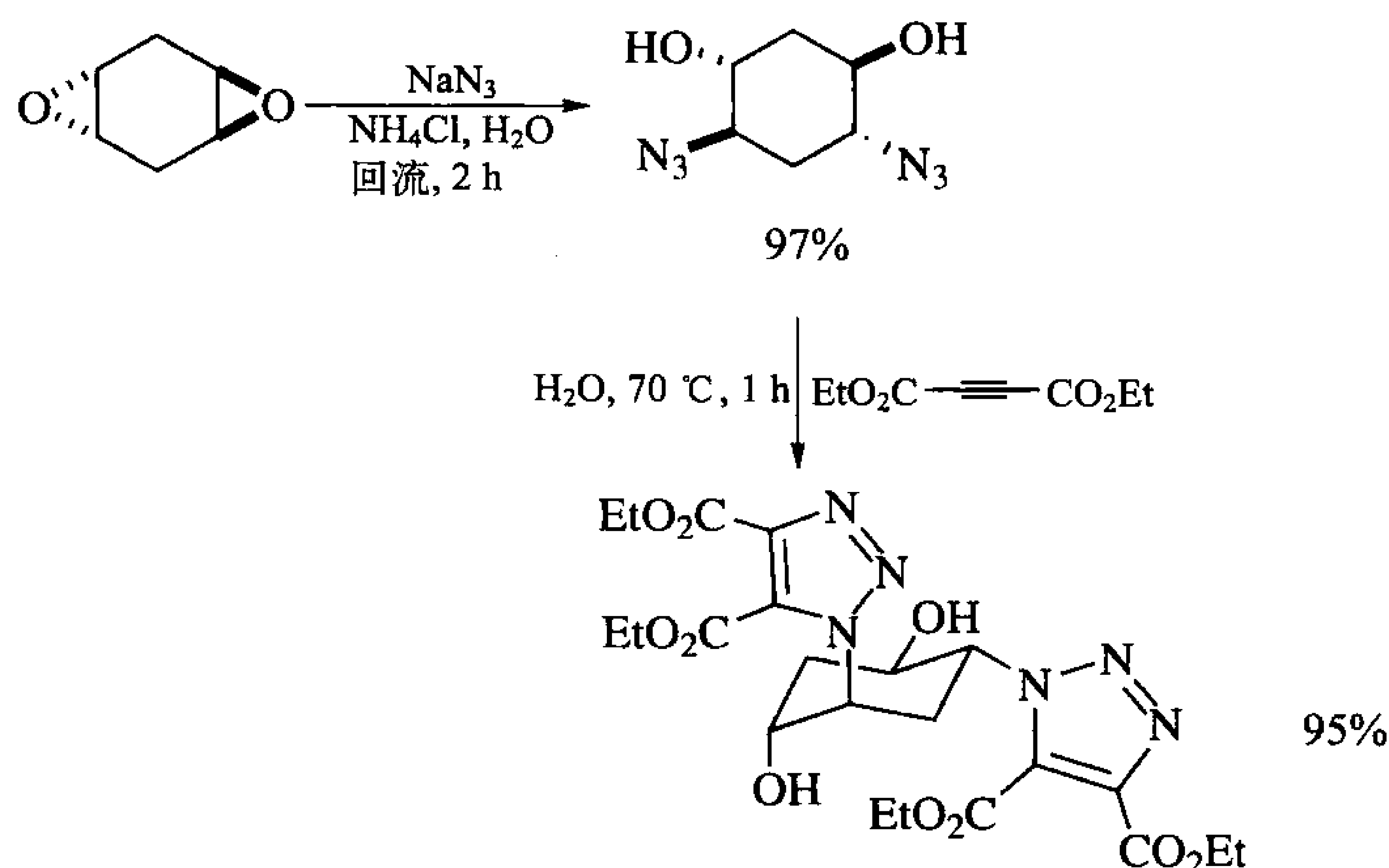
2001 年，Sharpless 及其合作者在一篇里程碑式的论文中引入了“点击化学(click chemistry)”的概念[69]。点击化学代表了一组化学反应和过程：它们很容易进行，有高的产率，原料和试剂易得，反应条件简单：无溶剂或采用环境友好的溶剂（如水），产物纯化简便。环氧化物很容易从烯烃的环氧化得到，可被看成是能量“弹簧”分子。环氧化物的亲核加成反应往往具有高的区域和立体选择性，是一个重要的点击反应。区域控制环氧开环反应的实例是 *trans*-环已二烯二环氧化物与氨的反应（图示 5.5），给出 85%产率的比例为 2∶3 的加成物，三个可能的消旋非对映异构体的混合物。



图示 5.5

通过把几个点击反应结合在一起，点击化学实现了快速合成新的、有用的和有高度复杂性的化合物组合库。叠氮离子与各种环氧化物的 S_N2 类型反应给出

偶氮醇，这已在点击化学中得到广泛研究。首先，偶氮醇能被还原转化为氨基醇[70]。另一方面，脂肪叠氮化物对许多经典的有机合成反应条件（正交性）都很稳定，但是，又很容易与炔烃进行1,3-偶极环加成反应。图示5.6展示了关于环氧化物与叠氮化物的反应，紧接着进行偶极环加成的连续反应的实例，所有反应都在水中进行，生成高官能化的复杂加成物。



图示 5.6

Li及其合作者发展了铟参与的环氧化物与烯丙基溴的偶联反应，在THF中，反应被多孔硅负载的钯试剂催化，生成高烯丙基醇[71]。非均相催化剂很容易被回收和再利用，而没有明显地失去催化活性。接着发现，在Bu_4NBr-DMF-H_2O中，各种取代的环氧化物与原位产生的烯丙基镓试剂的偶联反应生成相应的高烯丙基醇，反应经过环氧-醛异构化接着烯丙基化两个步骤[72]。若有钯催化剂，环氧化物的烯丙基化和炔丙基化反应能在含水的DMSO中进行[73]。

5.6 硫化合物的反应

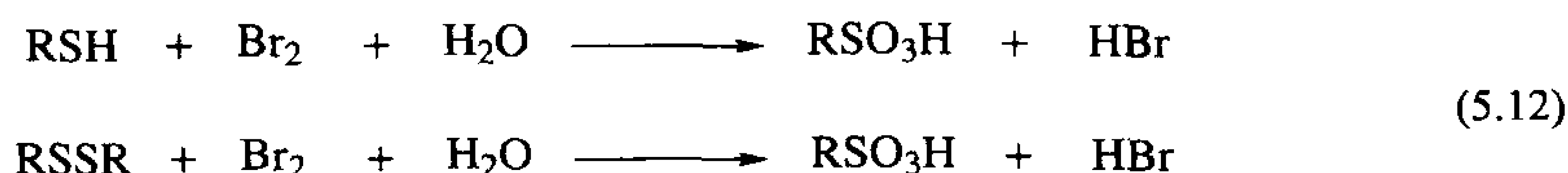
5.6.1 硫醇和硫醚的氧化

硫醇氧化偶联成二硫化合物和逆的还原解离反应在自然界中普遍存在，因为它们起到辅助蛋白质在水环境中折叠和伸展的作用（反应式5.11）。在亚临界水中，分子氧对硫醇氧化偶联成二硫化物的反应是有效的氧化剂，反应不用加入催化剂，产率很高（>90%）[74]。脂肪硫醇与H_2O_2水溶液反应，有催化剂（仲钼酸铵）存在时，高产率地给出相应的脂肪磺酸[75]。若经溴水处理，EtSH和Et_2S_2被氧化成$EtSO_3H$（反应式5.12）[76]。采用*N*-溴代丁二酰亚胺（NBS），硫化物能高选择性地氧化成亚砜，反应在水中，室温下进行，β-环糊精为催化

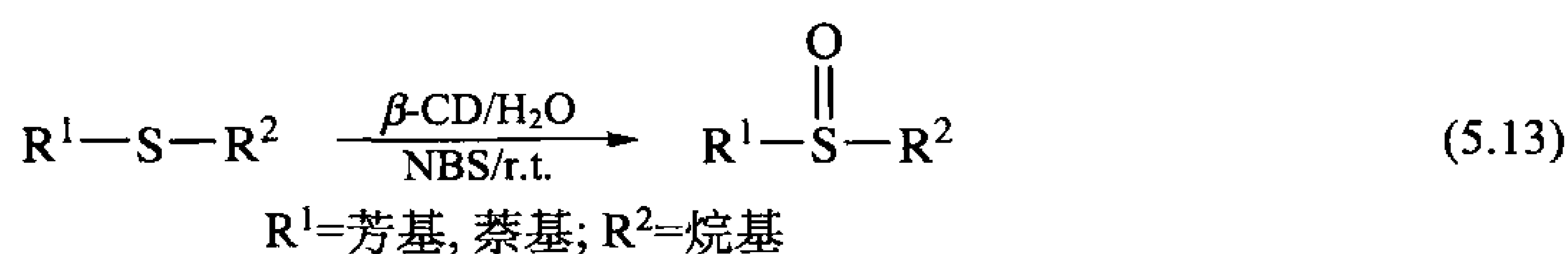
剂，产率优异，而不会被过氧化成砜（反应式 5.13）[77]。借助 *ab initio* 计算方法研究了有机硫化物在水溶液中的过氧化氢氧化反应，研究结果为反应机理带来了新的观念[78]。采用各种氧化剂，如过氧化氢水溶液[79]和 *N*-卤代磺酰胺（氯胺-B、氯胺-T、二氯胺-B 和二氯胺-T），在水/甲醇（1∶1，v/v）和水/乙酸介质中，有过氯酸存在，亚砜能被进一步氧化[80]。过氧化物酶催化的硫化物的不对称氧化反应能在水中进行，给出手性亚砜[81]。



(5.11)



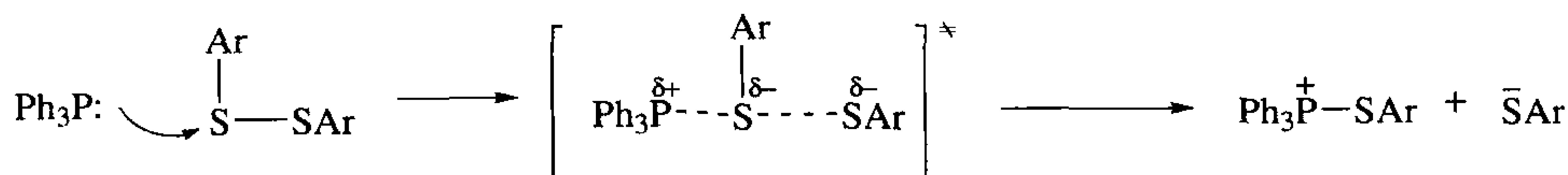
(5.12)



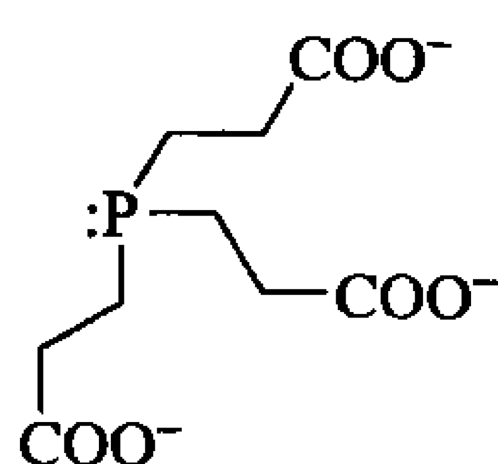
(5.13)

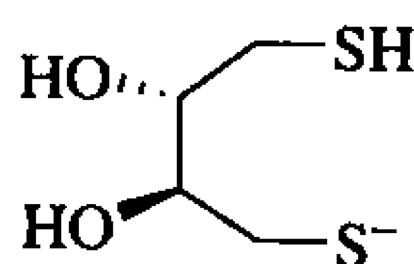
5.6.2　二硫化物的还原反应

采用各种还原试剂，二硫化物的还原反应能在水中进行。有机膦化物作为二硫化物的还原试剂给出相应的硫醇，已被广泛研究。在生化研究中，水溶性的三(2-羧乙基)膦［*tris*(2-carboxyethyl)phosphine，TCEP］（**5.3**）和二硫苏糖醇(dithiotheritol，DTT)（**5.4**）被广泛应用于二硫键的还原[82]。硒醇能高效催化二硫苏糖醇还原反应[83]。这个还原反应是硫醇盐-二硫化物相互交换的催化过程的例子。通过 UV 光谱数据可以计算二硫化物被 PPh_3 还原的二级速度常数，反应在二氧六环水溶液中，40 ℃下进行。反应的 Brönsted 图形是线性的（$\beta=-0.98$），这表明，速度的差异并不来源于分子内的催化效应，而仅仅反映了取代基极性的影响。现已提出了两步反应的机理，由 PPh_3 引发的 S—S 键的亲核解离是决速步骤（图示 5.7）[84]。在没有活化试剂时，90 ℃下，仍能发生金属钐促进的烷基硫代硫酸钠的还原反应，以良好的产率给出相应的二硫化物（反应式 5.14）[85]。



图示 5.7



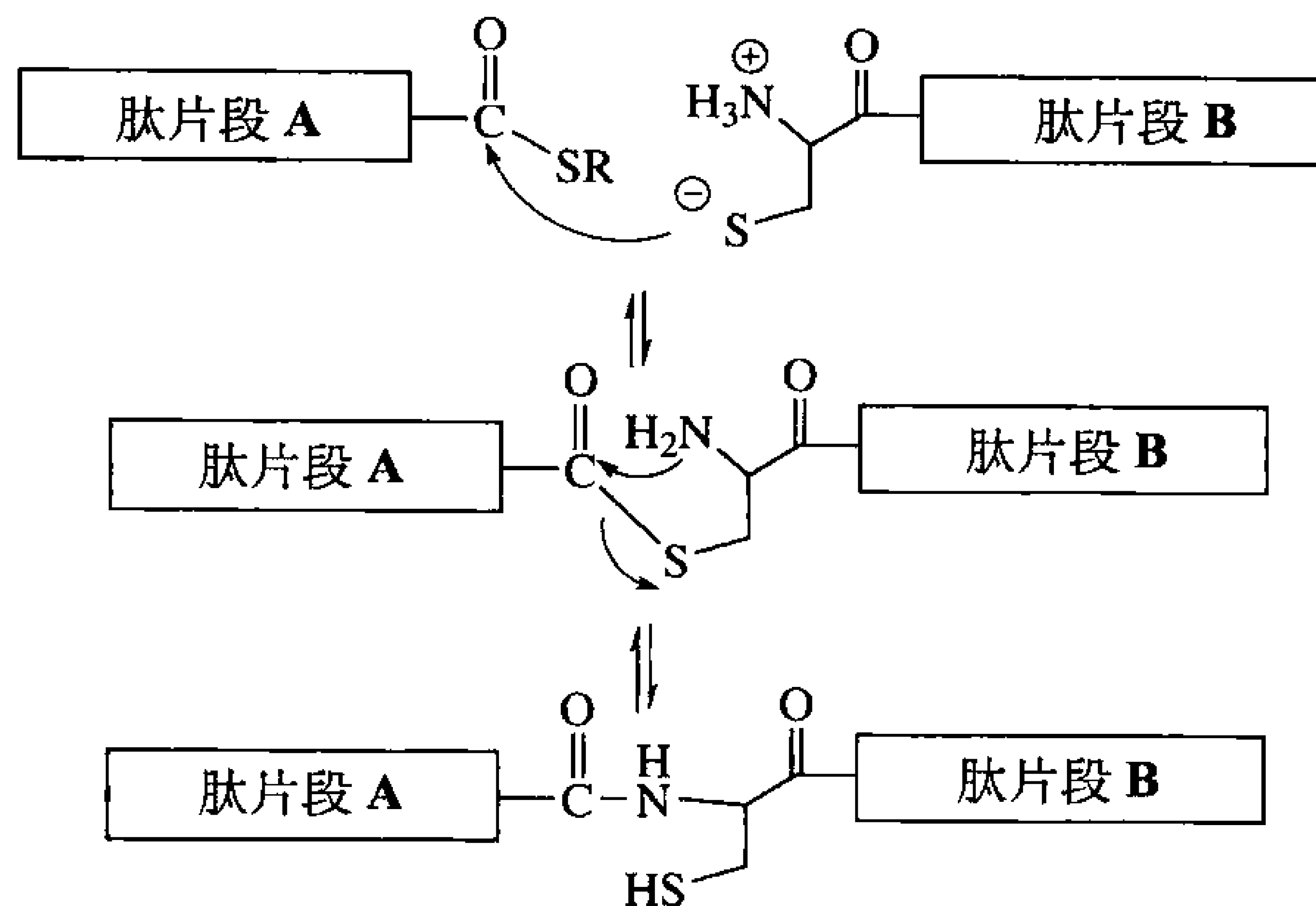




(5.14)

5.6.3 多肽合成中“自然的”化学连接

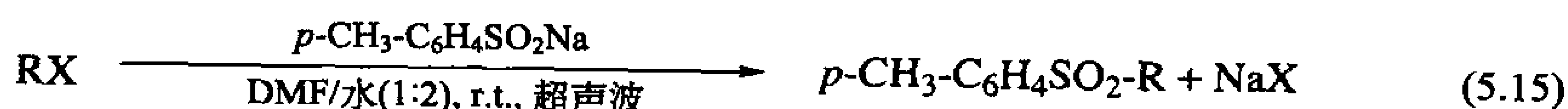
利用Kemp[86]的早期观察，Kent发展了选择性连接的策略：利用硫酯官能团进行分子内酰化反应的非凡动力，从未保护的肽砌块出发合成蛋白质[87]。这种“自然的”化学连接方法，第一步包括含硫酯端基的肽片段 **A** 进行化学选择性的反式硫酯化反应，而另一肽片段 **B** 则含有氨端基胱氨酸残基。形成的硫酯连接的中间体再自发进行分子内反应，在连接部位生成自然的肽键（图示 5.8）。由于肽片段是未保护的，整个过程可在水溶液中进行。该方法已被应用于具有82个残基的抗菌性糖蛋白的合成[88]。



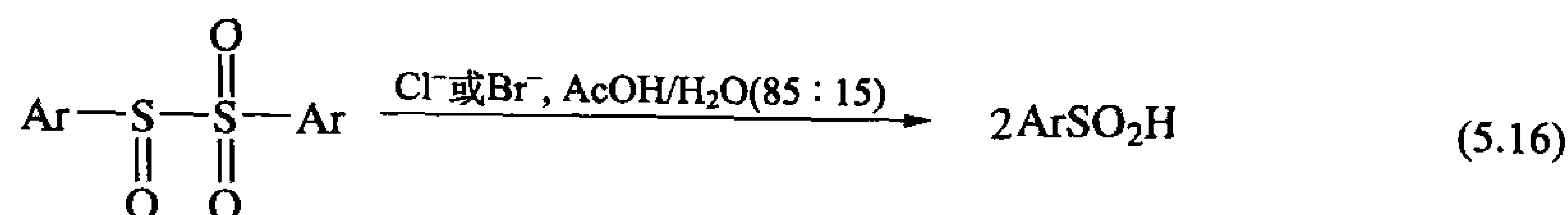
图示 5.8

5.6.4 其他反应

铟参与的磺酰氯与烷基溴化物在水中反应很容易生成砜[89]。室温下经超声波作用，在DMF/水中，烷基卤化物与4-$MeC_6H_4SO_2Na$反应也能得到砜（反应式5.15）[90]。另一方面，采用卤素和乙酸离子作催化剂，芳基亚砜基砜在水中能很容易被水解（反应式5.16）[91]。



(5.15)



(5.16)

参考文献

1. Groger, H., Hummel, W., Rollmann, C., Chamouleau, F., Husken, H., Werner, H., Wunderlich, C., Abokitse, K., Drauz, K., Buchholz, S., *Tetrahedron* **2004**, *60*, 633.
2. Bobtelsky, M., Radovensky-Cholatnikow, C., *Z. Anorg. Allgem. Chem.* **1931**, *199*, 241.
3. Venkatasubramanian, N., *J. Sci. Ind. Res., Section B: Phys. Sci.* **1961**, 20*B*, 541.
4. Lou, J.-D., *J. Chem. Res., Synop.* **1997**, 206.
5. Ho, T.-L., *Synth. Commun.* **1979**, *9*, 237.
6. Balasubramanian, V., Robinson, C. H., *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 501.
7. Molander, G. A., *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 29.
8. Blanzat, Y., Foulon, J. P., *Bull. Union Phys.* **1985**, *80*, 239; Ji, H.-B., Shi, D.-P., Shao, M., Li, Z., Wang, L.-F., *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2517.
9. Swain, G. C., Wiles, R. A., Bader, R. F. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1945.
10. Gogoi, P., Sarmah, G. K., Konwar, D., *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5153.
11. Krishnaveni, N. S., Surendra, K., Rao, K. R., *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 346.
12. Ramkumar, B., *Oxid. Commun.* **2001**, *24*, 554.
13. Baumstark, A. L., Kovac, F., Vasquez, P. C., *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 308.
14. Lee, G. A., Freedman, H. H. U.S. (1976), 4 pp. US 3996259 19761207; Surendra, K., Krishnaveni, N., Srilakshmi, Rao, K. R., *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 1230, Xu, C. Z., Chen, L., Li, Z., Sun, W., Xia, C. G., *Chin. Chem. Lett.* **2004**, *15*, 1149.
15. Corral, R. A., Orazi, O. O., *Anal. Asoc. Quim. Argent.* **1967**, *55*, 205.
16. Tashino, Y., Togo, H., *Synlett* **2004**, 2010.
17. de Nooy, A. E. J., Besemer, A. C., van Bekkum, H., *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1994**, *113*, 165; Isogai, A., Kato, Y., *Cellulose (London)* **1998**, *5*, 153.
18. Tohma, H., Takizawa, S., Maegawa, T., Kita, Y., *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 1306; Narender, M., Reddy, M. S., Kumar, V. P.,

Nageswar, Y. V. D., Rao, K. R., *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1971; Tohma, H., Maegawa, T., Kita, Y., *Synlett* **2003**, 723; Liu, Z., Chen, Z.-C., Zheng, Q.-G., *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3321; Kita, Y., Tohma, H., Maegawa, T., *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* 2002, 11 pp. JP 2002020322 A2 20020123.

19. Kuhakarn, C., Kittigowittana, K., Pohmakotr, M., Reutrakul, V., *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8995.
20. Vinod, T. K., Clinton, V., Nash, G. T., *Abstracts LAKES04-195*, 36th Great Lakes Regional Meeting of the American Chemical Society, Peoria, IL, USA, October 17–20, 2004.
21. Mori, N., Togo, H., *Synlett* **2005**, 1456.
22. Minisci, F., Porta, O., Recupero, F., Punta, C., Gambarotti, C., Pierini, M., Galimberti, L., *Synlett* **2004**, 2203.
23. For a review, see: Pagliaro, M., Campestrini, S., Ciriminna, R., *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 837; Khan, M. M. T., Merchant, R. R., Chatterjee, D., Bhatt, K. N., *J. Mol. Catal.* **1991**, *67*, 309; Puttaswamy, Ramachandrappa, R., Gowda, N. M. M., *Synth. React. Inorg. Metal-Org. Chem.* **2002**, *32*, 1263; Genet, J. P., Pons, D., Juge, S., *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1721.
24. Boudreau, J., Doucette, M., Ajjou, A. N., *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1695.
25. Hampton, Kenneth W., Ford, W. T., *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1996**, *113*, 167.
26. Zheng, T.-C., Richardson, D. E., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 833; Wietzerbin, K., Bernadou, J., Meunier, B., *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1467; Wietzerbin, K., Meunier, B., Bernadou, J., *Chem. Commun.* **1997**, 2321.
27. Ferguson, G., Nait Ajjou, A., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9139.
28. Sloboda-Rozner, D., Witte, P., Alsters, P. L., Neumann, R., *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 339; Sloboda-Rozner, D., Alsters, P. L., Neumann, R., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5280.
29. Krohn, K., *Synthesis* **1997**, 1115.
30. Sun, W., Wang, H., Xia, C., Li, J., Zhao, P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1042.
31. Kervinen, K., Allmendinger, M., Repo, T., Rieger, B., Leskela, M., *Abstracts, 224th ACS National Meeting*, Boston, US, August 18–22, 2002, INOR-464.
32. Munakata, M., Nishibayashi, S., Sakamoto, H., *J. C. S., Chem. Commun.* **1980**, 219; Gamez, P., Arends, I. W. C. E., Reedijk, J., Sheldon, R. A., *Chem.Commun.* **2003**, 2414.
33. Xiong, Y., Xiao, D., Li, J., Xie, X., Yang, X., Wu, Y., *Zeit. Phys. Chem.* **2005**, *219*, 1121.
34. Nair, K., Sawant, D. P., Shanbhag, G. V., Halligudi, S. B., *Catal. Commun.* **2004**, *5*, 9.

35. Wolfson, A., Yehuda, C., Shokin, O., Tavor, D., *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 107; Ji, H. B., Qian, Y., *Chin. Chem. Lett.* **2003**, *14*, 615; Ji, H.; Mizugaki, T., Ebitani, K., Kaneda, K., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7179.
36. Carlini, C., Patrono, P., Raspolli Galletti, A. M., Sbrana, G., Zima, V., *Appl. Catal. A: General* **2005**, *289*, 197.
37. Gamez, P., Arends, I. W. C. E., Sheldon, R. A., Reedijk, J., *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 805.
38. ten Brink, G.-j., Arends, I. W. C. E., Sheldon, R. A., *Science*, **2000**, *287(5458)*, 1636; Buffin, B. P., Clarkson, J. P., Belitz, N. L., Kundu, A., *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *225*, 111; ten Brink, G.-j., Arends, I. W. C. E., Hoogenraad, M., Verspui, G., Sheldon, R. A., *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1341; ten Brink, G.-J., Arends, I. W. C. E., Hoogenraad, M., Verspui, G., Sheldon, R. A., *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 497; ten Brink, G.-J., Arends, I. W. C. E., Sheldon, R. A., *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 355.
39. Tsunoyama, H., Sakurai, H., Negishi, Y., Tsukuda, T., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9374.
40. Uozumi Y., Nakao, R., *Angew. Chem. Intern. Engl.* **2003**, *42*, 194; Biffis, A., Minati, L., *J. Catal.* **2005**, *236*, 405.
41. Mertens, P. G. N., Bulut, M., Gevers, L. E. M., Vankelecom, I. F. J., Jacobs, P. A., De Vos, D. E., *Catal. Lett.* **2005**, *102*, 57.
42. Ohtani, B., Takamiya, S., Hirai, Y., Sudoh, M., Nishimoto, S., Kagiya, T., *J. Chem. Soc. Perkin Tr. 2.* **1992**, 175.
43. Ajjou, A. N., Pinet, J.-L., *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 702.
44. Amjad, M., Pletcher, D., Smith, C., *J. Electrochem. Soc.* **1977**, *124*, 203; Schneider, R., Schaefer, H.-J., *Synthesis* **1989**, 742; Tanaka, H., Kubota, J., Miyahara, S., Kuroboshi, M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 1677; Kubota, J., Shimizu, Y., Mitsudo, K., Tanaka, H., *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8975.
45. Liu, R., Dong, C., Liang, X., Wang, X., Hu, X., *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 729.
46. Gogoi, P., Konwar, D., *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3473.
47. Mu, R., Liu, Z., Yang, Z., Liu, Z., Wu, L., Liu, Z.-L., *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1333.
48. Rice, S. F., Croiset, E., *Ind. Eng. Chem. Res.* **2001**, *40*, 86.
49. Suppes, G. J., Roy, S., Ruckman, J., *AIChE J.* **2001**, *47*, 2102; Croiset, E., Rice, S. F., *Ind. Eng.Chem. Res.* **1998**, *37*, 1755.
50. Malaprade, L., *Bull. Soc. Chim.* **1928**, *43*, 683.
51. Sussich, F., Cesàro, A., *Carbohydr. Res.* **2000**, *329*, 87.
52. Veelaert, S., De Wit, D., Gotlieb, K. F., Verhe, R., *Carbohydr. Polym.* **1997**, *33*, 153.

53. Balakrishnan, B., Lesieur, S., Labarre, D., Jayakrishnan, A., *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 1425.
54. Xu, X., De Almeida, C. P., Antal, M. J. Jr., *Ind. Eng. Chem. Res.* **1991**, *30*, 1478.
55. Manabe, K., Iimura, S., Sun, X.-M., Kobayashi, S., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11971.
56. Shimizu, S., Suzuki, T., Shirakawa, S., Sasaki, Y., Hirai, C., *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 370.
57. Breslow, R., Groves, K., Mayer, M. U., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3622.
58. Kanand, J., Roeper, M. (BASF AG, Germany), Ger. Offen. (1998), 4 pp. DE 19637892 A1 19980319.
59. Murata, J., Tamura, M., Sekiya, A., *Green Chemistry* **2002**, *4*, 60.
60. Balashov, A. L., Krasnov, V. L., Danov, S. M., Chernov, A. Y., Sulimov, A. V., *J. Struct. Chem. (Transl. Zh. Strukt. Khim.)* **2001**, *42*, 398.
61. Tink, R. R., Neish, A. C., *Can. J. Technol.* **1951**, *29*, 243.
62. Bandgar, B. P., Bettigeri, S. V., *J. Chem. Res.* **2004**, 389.
63. Brownell, R., Leo, A., Chang, Y. W., Westheimer, F. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 406.
64. Vatele, J.-M., *Synlett* **2002**, 507.
65. Reddy, M. S., Narender, M., Nageswar, Y. V. D., Rao, K. R., *Synthesis* **2005**, 714.
66. Dahlen, A., Sundgren, A., Lahmann, M., Oscarson, S., Hilmersson, G., *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4085.
67. Siskin, M., Katritzky, A. R., Balasubramanian, M., *Fuel* **1993**, *72*, 1435; Siskin, M., Brons, G., Vaughn, S. N., Katritzky, A. R., Balasubramanian, M., *Energy & Fuels* **1990**, *4*, 488; Yokoyama, C., Nishi, K., Takahashi, S., *Sekiyu Gakkaishi* **1997**, *40*, 465.
68. For a review, see: Amantini, D., Fringuelli, F., Piermatti, O., Tortoioli, S., Vaccaro, L., *Arkivoc* **2002**, 293.
69. Kolb, H. C., Finn, M. G., Sharpless, K. B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
70. Vander Werf, C. A., Heisler, R.Y., McEwen, W. E., *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1231.
71. Jiang, N., Hu, Q., Reid, C. S., Lu, Y., Li, C.-J., *Chem.Commun.* **2003**, 2318.
72. Gohain, M., Prajapati, D., *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 90.
73. Roy, U. K., Roy, S., *Tetrahedron* **2006**, *62*, 678.
74. Ozen, R., Aydin, F., *Monatsh. Chem.* **2006**, *137*, 307.
75. Deschrijver, P., Ganhy, J. P., Blondeel, G. (Interox S. A., Fr.), Fr. Demande (1988), 8 pp. FR 2616786 A1 19881223.

76. Young, H. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 811.
77. Surendra, K., Krishnaveni, N. S., Kumar, V. P., Sridhar, R., Rao, K. R., *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4581.
78. Chu, J.-W., Trout, B. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 900.
79. Tashlick, I. (Monsanto Chemical Co.), (1962), 2 pp. US 3069471, 19621218.
80. Gowda, B. T., Nambiar, P. V. V., D'Souza, J. D., *J. Ind. Chem. Soc.* **2001**, *78*, 403.
81. Dai, L., Klibanov, A. M., *Biotechn. Bioeng.* **2000**, *70*, 353.
82. Cline, D. J., Redding, S. E., Brohawn, S. G., Psathas, J. N., Schneider, J. P., Thorpe, C., *Biochemistry* **2004**, *43*, 15195.
83. Singh, R., Whitesides, G. M., *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6931.
84. Overman, L. E., O'Connor, E. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 771; Overman, L. E., Matzinger, D., O'Connor, E. M., Overman, J. D., *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6081.
85. Wang, L., Li, P., Zhou, L., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8141.
86. Kemp, D. S., Carey, R. I., *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2216.
87. Dawson, P. E., Muir, T. W., Clark-Lewis, I., Kent, S. B. H., *Science* **1994**, *266*, 776.
88. Shin, Y., Winans, K. A., Backes, B. J., Kent, S. B. H., Ellman, J. A., Bertozzi, C. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11684.
89. Wang, L., Zhang, Y., *J. Chem. Res. Synop.* **1998**, 588.
90. Biswas, G. K., Jash, S. S., Bhattacharyya, P., *Ind. J. Chem. Section B*: **1990**, *29B*, 491.
91. Kice, J. L., Guaraldi, G., *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 793.

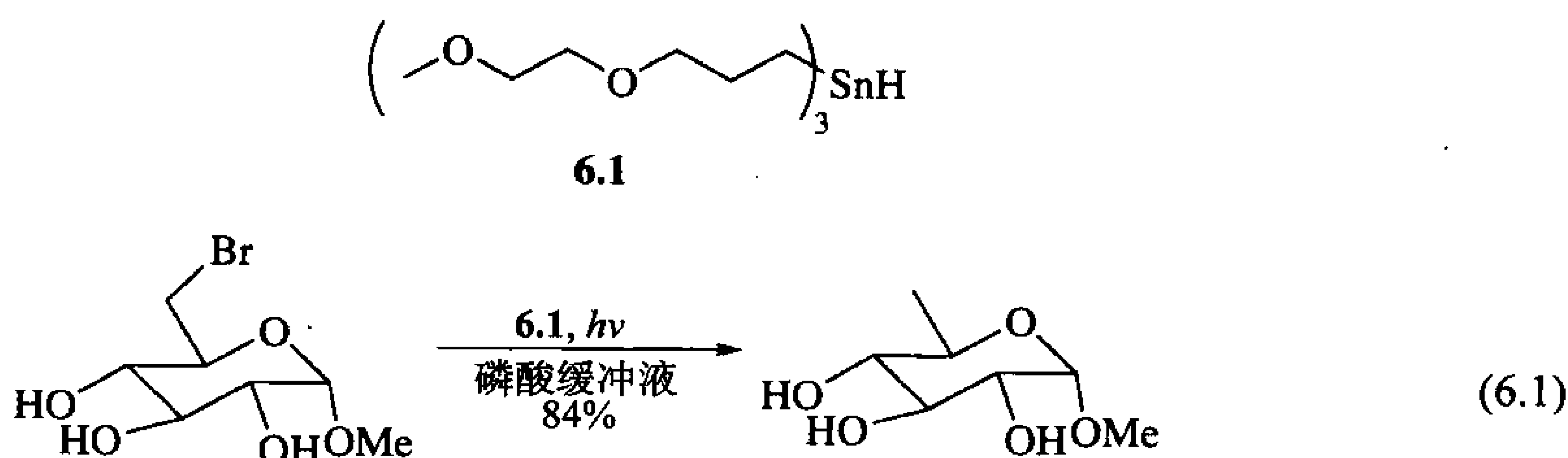
第 6 章　有机卤化物

6.1　概　述

有机卤化物在有机化学中起着基本的作用。这些化合物是产生碳阳离子、碳阴离子、自由基和卡宾的重要前体，因而可作为有机官能团转化的重要平台。很多经典的反应都涉及有机卤化物的反应。这些反应的例子包括：亲核取代反应、消除反应、Grignard 类型的反应、各种过渡金属催化的偶联反应、与卡宾有关的环丙烷化反应和自由基环化反应。所有这些类型的反应都有可能在水介质中进行。

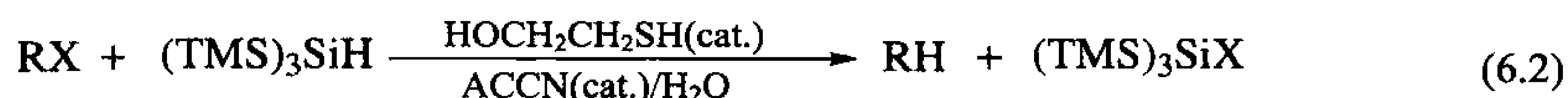
6.2　还原反应

水介质中有机卤化物的还原脱卤反应在改善环境污染方面非常重要。若以合成为目的，在水介质中有许多方法能将有机卤化物中的 C—X 键还原成相应的 C—H 键。对于脂肪族有机卤化物，在 CCl_4，$CHCl_3$ 和 1-已基卤化物中的 C—X 键经过水溶性的 Ru(II)-膦络合物催化的氢转移脱卤反应可转化成 C—H 键。若以 HCO_2Na 的水溶液为氢给体，以 $RuCl_2(TPPMS)_2$［TPPMS＝Ph_2P（*m*-$C_6H_4SO_3Na$)］为催化剂，反应的周转频率可达到 1000 h^{-1}[1]。对于有机卤化物的氢解反应，Kagan 试剂（SmI_2）是一个温和而有效的试剂。还原反应的过程包括一个或多个连续的电子转移[2]。在水介质中，90 ℃下，采用四丁基锡水合物，无论水溶性或非水溶性的有机卤化物都能被还原，反应产率很高[3]。对于水溶性的底物，如 9-溴蒽，必须加入洗涤剂（如 CTAB)，否则，即使延长时间，反应也不能进行完全。在水/有机两相体系中的相转移条件下，卤化物和磺酸酯能顺利地被还原成相应的烷烃，反应的条件是：以 $NaBH_4$ 为还原剂，加入亲脂的季铵盐和鏻盐（如 *n*-$C_{16}H_{33}PBu_3^+Br^-$）作为催化剂[4]。该反应对各种各样的官能团（如 COOR，$CONR_2$，NO_2，氰基）具有高的选择性。影响反应的因素、在合成中的应用以及反应过程的局限都已被考察过。最近，Breslow 制备了水溶性的锡氢化物 **6.1**[5]。锡氢化物有三个亲水的甲氧基乙氧基丙基基团。若在光照或有 AIBN 存在的条件下，在水中，多种卤化物能被还原。还原反应中一个值得注意的例子是，与水溶性的糖衍生物的反应。在水中，溴被“洁净”地除去（反应式 6.1)。

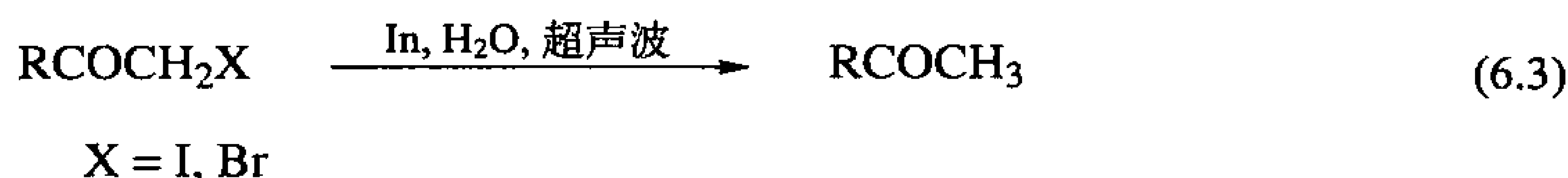


(6.1)

在使用水作溶剂的非均相体系中，采用试剂 $(TMS)_3SiH$，不同的有机卤化物（其中包括溴代核苷）的还原反应能以良好的产率进行。采用 2-巯基乙醇作为催化剂，疏水的重氮化合物 ACCN 作引发剂，反应的过程表明，$(TMS)_3SiH$ 可选做适于水相反应的以自由基为基础的还原试剂（反应式 6.2）[6]。$(TMS)_3SiH$ 不但能经受任何与水的反应，还有其他的优点，如容易纯化、与环境相容等。在水中超声波作用下，金属铟能还原 α-卤代羰基化合物和苄基碘化物，选择性地给出相应的脱卤产物，而在这些条件下，烷基和芳基碘化物是不活泼的（反应式 6.3）[7]。同样发现，金属铋在水介质中也能有效和化学选择性地还原各种 α-卤代羰基化合物，以优异的产率给出脱卤化还原产物（反应式 6.4）[8]。以氟化氢铵来活化金属铋是必要的。

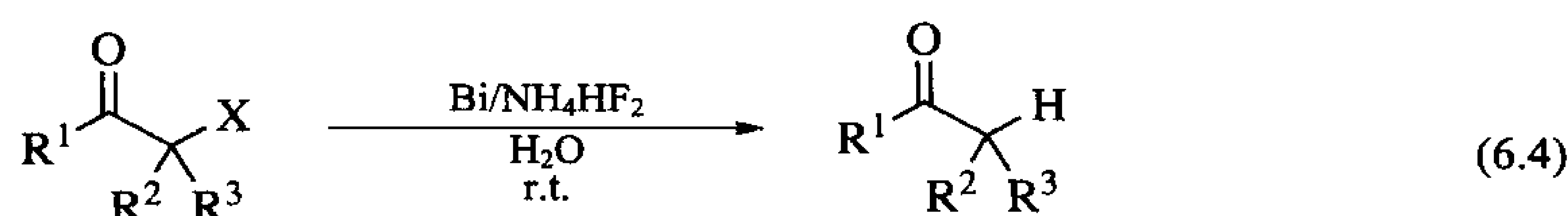


$$RX + (TMS)_3SiH \xrightarrow[ACCN(cat.)/H_2O]{HOCH_2CH_2SH(cat.)} RH + (TMS)_3SiX \tag{6.2}$$



$$RCOCH_2X \xrightarrow{In,\ H_2O,\ 超声波} RCOCH_3 \tag{6.3}$$

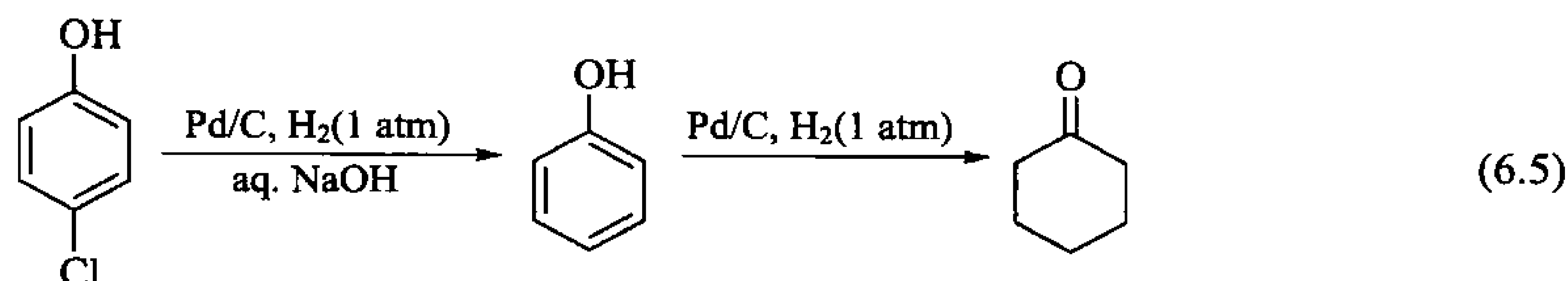
$X = I, Br$



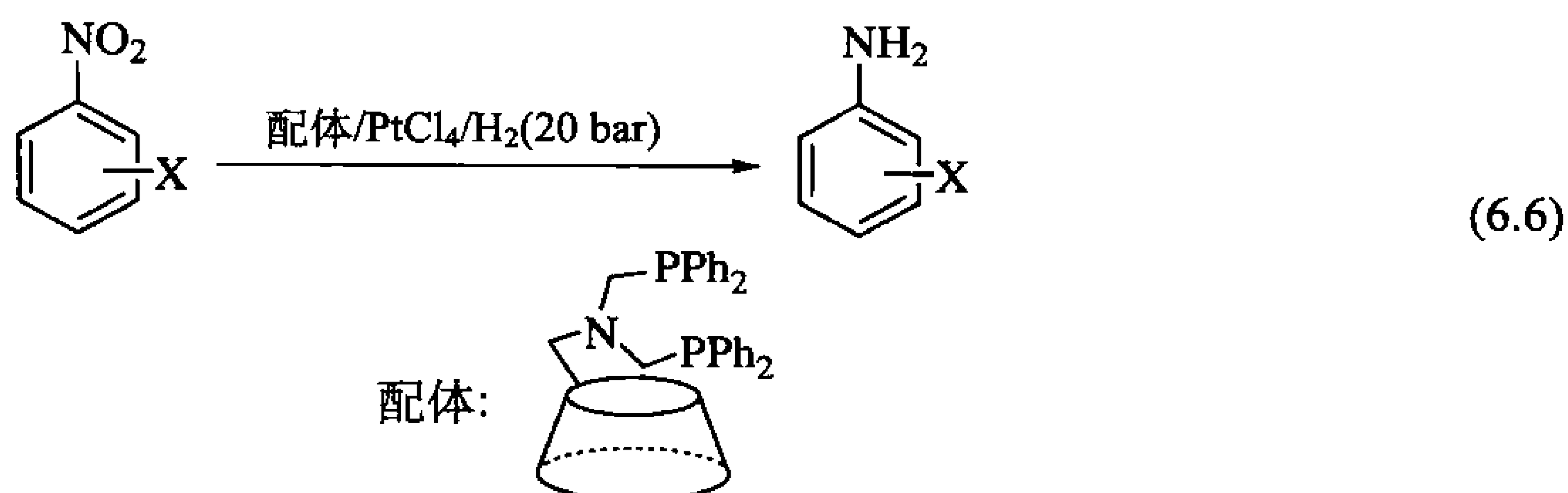
(6.4)

在室温和常压下，以分子氢为还原剂，Pd/C 催化的水溶液中芳香卤化物的加氢脱卤反应生成芳烃化合物，反应时间很短（反应式 6.5）[9]。在水中，催化剂表现出最高的活性。与 4-氯代苯乙酮的水中反应表明，C—Cl 键比 C═O 键更易被氢化；而在异丙醇中，它们的活性正好相反。采用 β-环糊精改性的过渡金属催化剂在两相体系中可使卤代硝基芳香化合物化学选择性地还原。该方法被用于卤代硝基芳香化合物的两相（H_2O/有机溶剂）氢化反应（反应式 6.6）[10]。铂络合物的活性和选择性最高，从而化学选择性地生成卤代苯胺。如下的反应条件：在超声波照射下，在 $P(O)(NMe_2)_3$ 中使用 $NiCl_2$-Zn-H_2O，有利于 PhX（X＝Br，I，Cl）的还原脱卤 [11]。若采用水、锌和催化量的氯化镍以及三苯基膦和碘化物离子，*p*-氯苯甲醚的还原偶联反应将能在温和的条件下进行（反应式

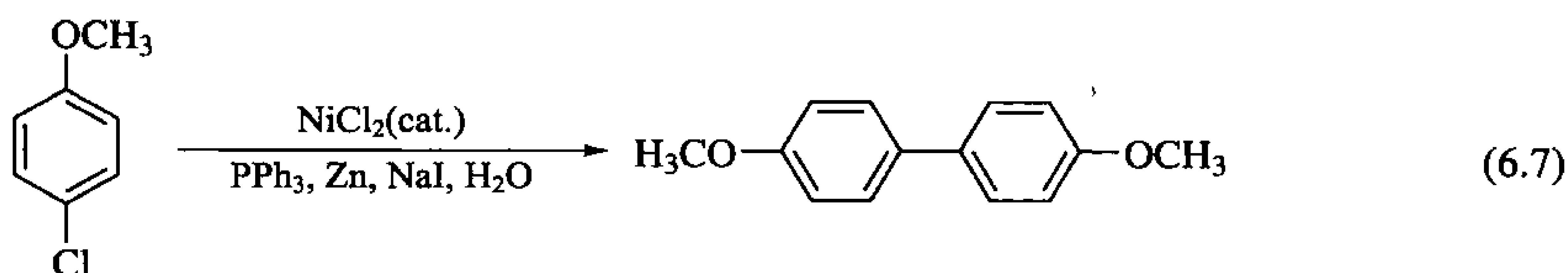
6.7)[12]。镍与芳香卤化物反应的速度是一级关系，但速度与水的浓度无关。在过量的 $NaBH_4$ 和催化量的 $PdCl_2$ 和 NaOH 作用下，一系列卤代苯甲酸、酚、苯胺和 *N*-杂环化合物中的 Ar-卤键的水中氢解反应给出定量的转化率，并具有高的选择性[13]。



(6.5)



(6.6)

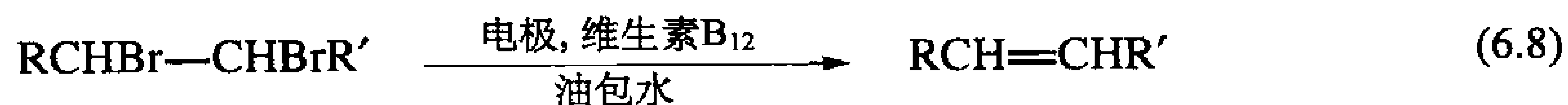


(6.7)

6.3 消除反应

在碱性条件下，从有机卤化物消除卤化氢产生烯烃是有机化学中的基本反应。只是在某些条件下，结合使用碱，该反应能在水介质中进行[14]。相反，相应的氢氧化季铵盐的 Hofmann 类型消除反应则经常在水介质中进行[15]，这部分的内容将在第 11 章论述。

通过采用多种试剂，包括应用水介质，能实现邻二卤代物的还原消除[16]。一个令人感兴趣的还原消除邻二卤代物的方法是采用维生素 B_{12} 在油包水微乳液中的电化学方法（反应式 6.8）[17]。



(6.8)

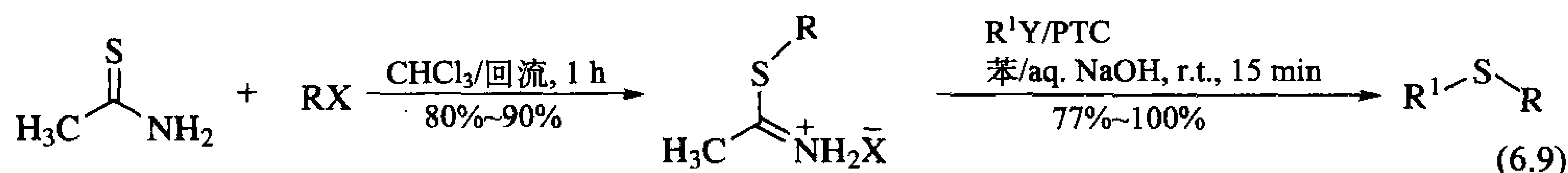
6.4 亲核取代反应

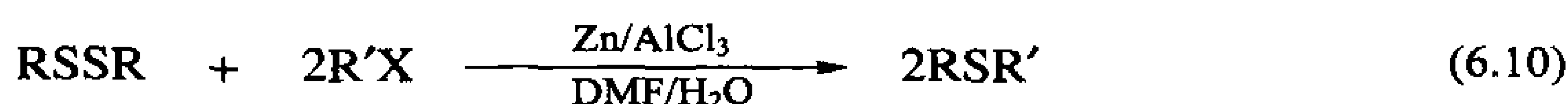
6.4.1 杂原子取代

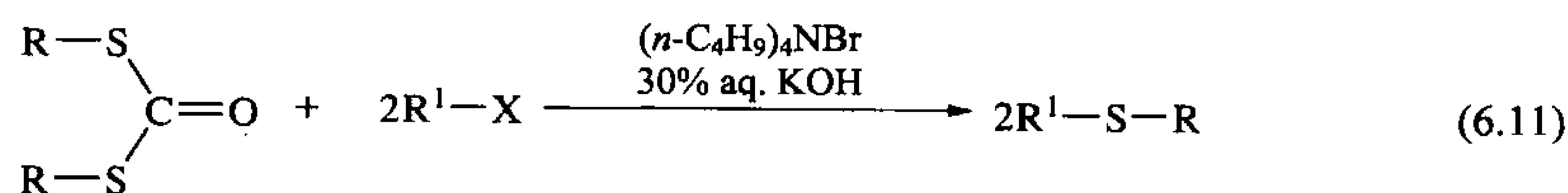
有机脂肪族卤化物中极化的 C—X 键是亲电的，很容易被各种亲核试剂进

攻。这些反应一般经过 S_N2 机理。如果进攻的亲核试剂是阴离子，如烷氧离子或卤素离子，水中的亲核取代反应的速度一般会比在有机溶剂中的慢。这是因为，相比于过渡态，离子物种通过与水的作用（水合作用），稳定性有所增加，从而增加了反应的活化能。通过在水中形成胶束进行亲核取代反应的研究已经被综述[18]。另一方面，在水中进行有机卤化物与中性亲核试剂的亲核取代反应更为有利，这是因为此时过渡态中的电荷更加分离，因而更稳定。因此，有机化合物在中性或酸性介质中更易水解[19]。已经研究了 1-溴代金刚烷和 PhCHMeCl 在甲苯/水和十二烷/水体系中的水解反应动力学。获得了第一个关于在烷烃与水相界面上发生限速的 S_N1 反应的证明[20]。有铜和铜盐存在时，在水/DMSO [物质的量比为：有机卤化物/$CuSO_4\cdot5H_2O$/DMSO/H_2O=1∶1∶(10～20)∶(12～25)] 体系中，100～117 ℃下，经过烷基卤化物的水解反应能高产率地给出醇。在该反应条件下，不含活泼取代基的芳基卤化物是惰性的[21]。在无机碱水溶液中，加入相转移催化剂，相应的酚化合物与线型或支化的烷基卤化物进行醚化反应可合成烷氧基苯化合物[22]。已经发现，一系列季铵盐作为高效相转移试剂可促进酚化合物与烷基卤化物在氢氧化钠水溶液中的反应，在反应过程中不必采用有机溶剂[23]。

在含有苯、氢氧化钠水溶液以及催化量的 Bu_4NBr 的液-液两相体系中，MeC (=NH_2^+)SRX^- (R=Bu，*n*-辛基，烯丙基，$PhCH_2$，*p*-$MeC_6H_4CH_2$；X=Br，Cl)与 R^1X(R^1=Me_2CHCH_2，*p*-$MeC_6H_4CH_2$，Et，Bu，$PhCH_2$，EtO_2CCH_2，烯丙基，*p*-$ClC_6H_4CH_2$，*p*-$O_2NC_6H_4CH_2$，*p*-$MeOC_6H_4CH_2$）的反应以 77%～100%的产率给出 RSR^1（反应式 6.9）[24]。二硫化物与适当的烷基或芳基卤化物的简单反应是制备各种硫化物的有效方法。以水为介质，65 ℃下，若有 $AlCl_3$ 存在，商用的锌粉可促进该反应（反应式 6.10）[25]。$(RS)_2CO$（R=Me，Et，Bu，*n*-辛基，$PhCH_2$）与 R^1X（R^1=*n*-辛基，$PhCH_2$，2-辛基，*p*-$O_2NC_6H_4$，*p*-AcC_6H_4，2-苯并噻唑基；X=Cl，Br，I，对甲苯磺酰基，$MeSO_3$）的反应，在 Bu_4NBr 和 30%KOH 水溶液中，以 93%～100%的产率给出 RSR^1（反应式 6.11）[26]。





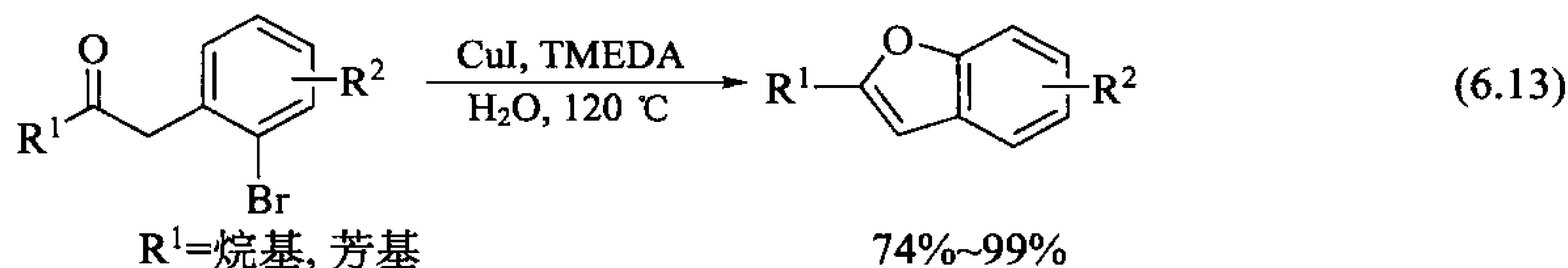


反应动力学的研究表明：在碱性的水介质中，二价锡离子与烷基卤化物反应生成单取代和双取代的锡化合物（反应式 6.12a）[27]。被 Sn(Ⅱ) 与卤原子的络合作用催化的亲核取代反应可得到单取代的有机锡化合物。双取代化合物则是由于亲电取代反应，即单取代有机锡化合物与二价锡离子的络合物的氧化-还原反应形成的。通过络合作用，四价锡离子阻止了双取代化合物的生成。同样，当烯丙基溴与锡在 D_2O 中 60 ℃下搅拌，首先形成烯丙基锡(Ⅱ)溴化物。接着与另一个烯丙基溴反应生成二烯丙基锡(Ⅳ)二溴化物（反应式 6.12b）[28]。

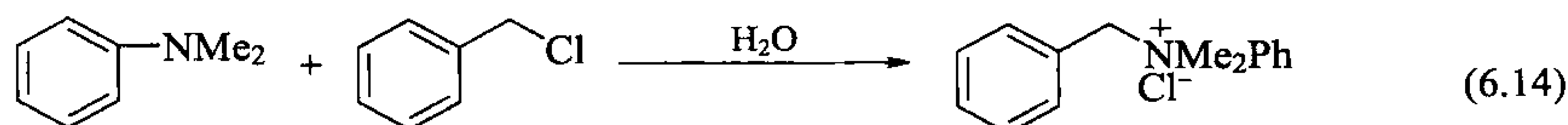


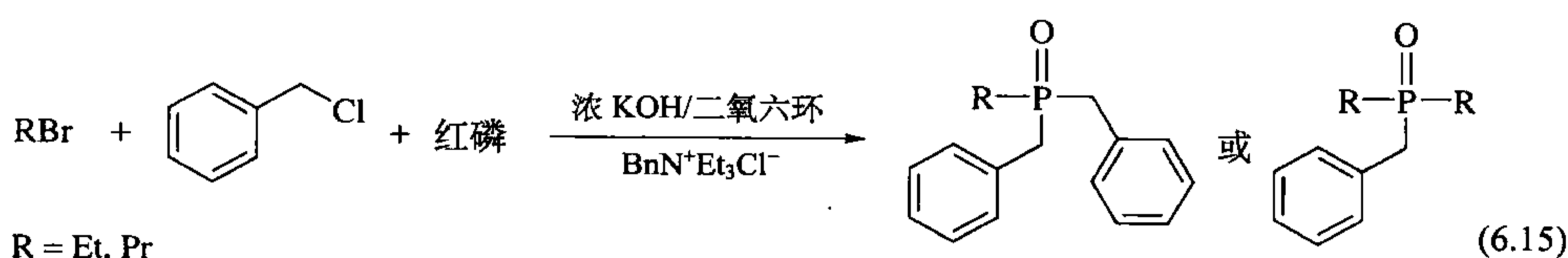


关于 2-烷基或 2-芳基取代的苯并呋喃的合成方法已有报道，包括 Cu·TMEDA 络合物催化的、从商业易得的酮衍生物转化为相应的苯并呋喃的反应，在水中反应能得到良好到优异的产率（反应式 6.13）[29]。

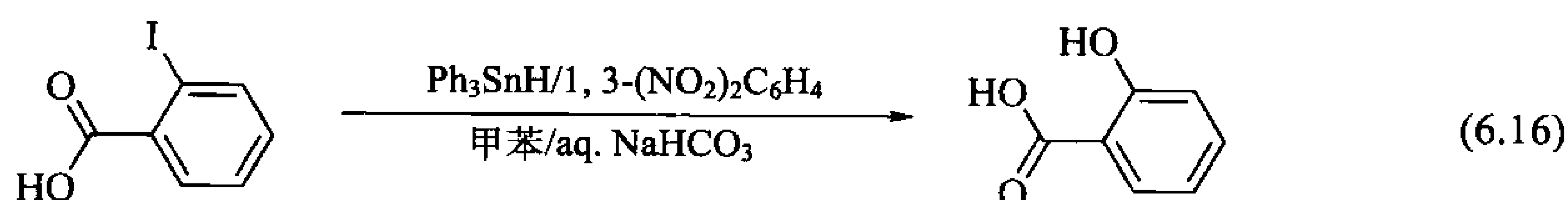


在水中或在含水的有机溶剂（如水/甲醇）中通过叔胺（如 *N*,*N*-二甲基苯胺）与苄卤化合物（如苄基氯化物）的反应很容易以高产率制备苄基取代的季铵盐（如 *N*-苄基-*N*,*N*-二甲基苯胺氯化物）。有时，带有一个或多个取代基将不利于在苯环上和/或在 α-位的反应（反应式 6.14）[30]。已有报道，通过微波辅助的取代反应，可实现水相条件下的胺和肼与二卤化物的 *N*-杂环化反应[31]。在相转移催化（浓 KOH 水溶液-二氧六环-三乙基苄基氯化铵）的条件下，烷基溴化物（烷基＝Et，Pr）和苄基氯化物的混合物与红磷的直接磷酸化反应可一步制备烷基二苄基和苄基二烷基氧化膦（反应式 6.15）[32]。



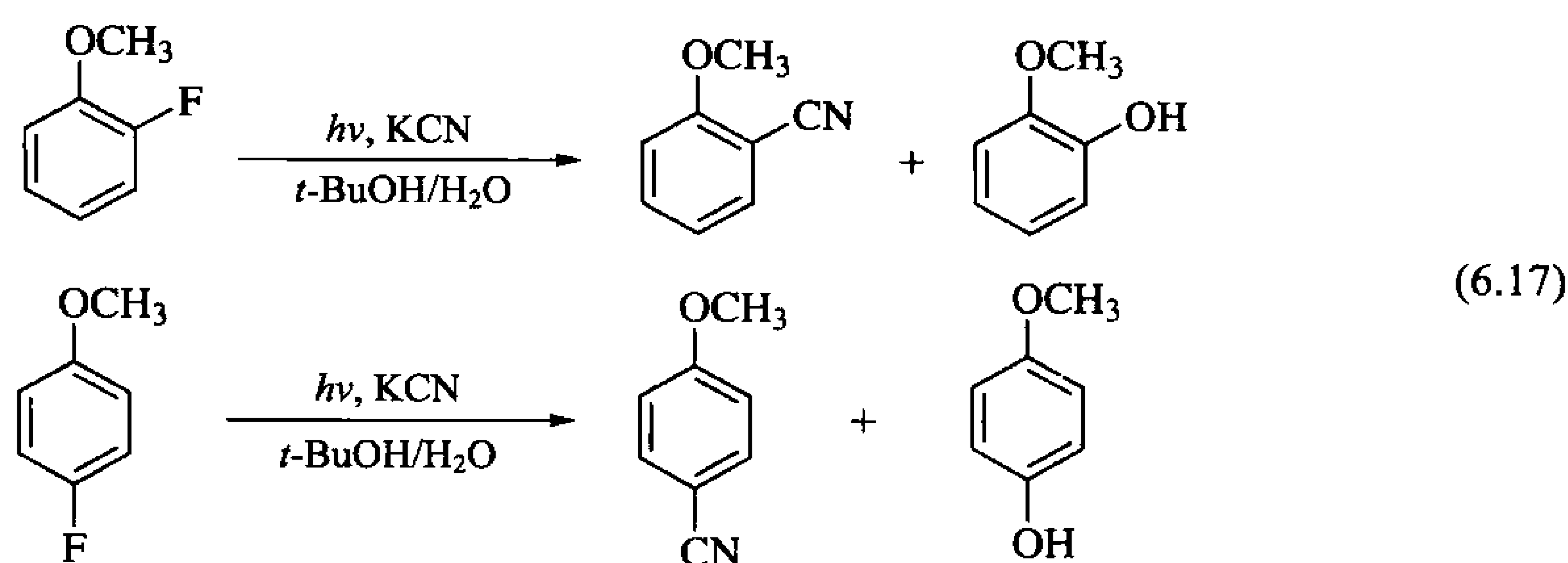


三苯基锡氢化物和二正丁基二氯化锡参与的2-碘代苯甲酸中碘的亲核取代反应可在水溶液中进行（反应式6.16）[33]。例如，2-碘代苯甲酸与 Ph_3SnH/1,3-$(NO_2)_2C_6H_4$/含水 $NaHCO_3$ 的甲苯溶液反应给出89%产率的水杨酸。



在水/乙腈或纯水中，加入水溶性配体与Pd的络合物，通过芳环上带有给电子取代基或拉电子取代基的芳基碘化物或溴化物与磷酸二乙酯的反应可合成芳基磷酸二乙酯[34]。例如：$MeCN/H_2O$（1 mL），PhBr（8.2 mmol）和 $Ph_2P(C_6H_4Na\text{-}m)$（约0.4 mmol）分批加到 $(EtO)_2P(O)H$(10 mmol) 和 Et_3N (12 mmol) 中；混合物搅拌5 min后，加入 $Pd(OAc)_2$（0.2 mmol），反应混合物加热到70～80 ℃计3 h，后处理后得到100%产率的 $PhP(O)(OEt)_2$。

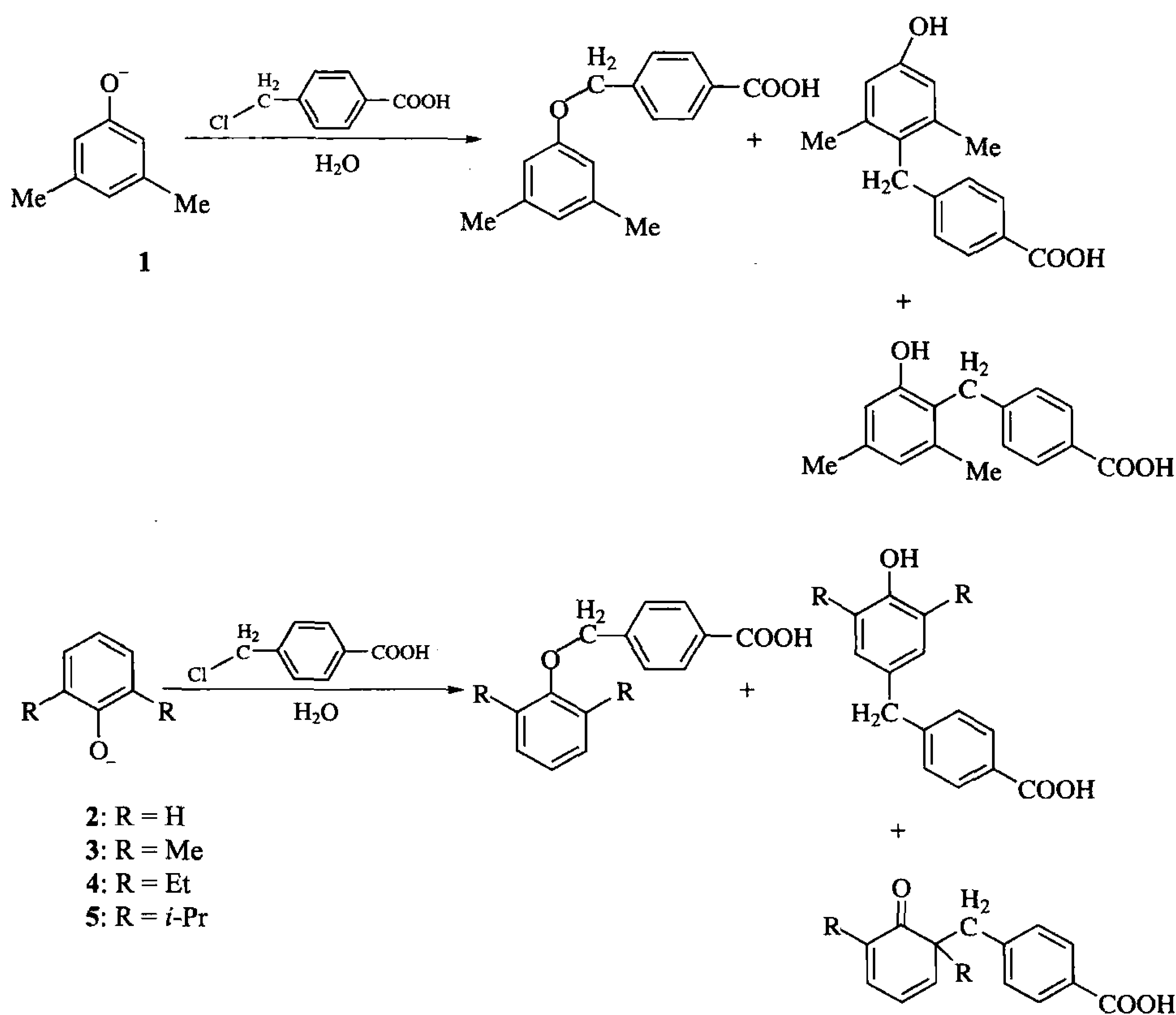
有趣的是，以水作溶剂会影响光化学取代反应的化学选择性。例如：在 *o*-氟代苯甲醚中的氟经光化学芳香取代反应被氰基取代时，主要给出羟基化产物，而与 *p*-氟代苯甲醚进行同样的反应则主要生成氰基化产物（反应式6.17）[35]。水和甲氧基之间形成的氢键导致在 *o*-氟代苯甲醚发生羟基化反应。这类氢键对产物分布的影响在后来的文献中很少见。



6.4.2　形成碳-碳键

为形成碳-碳键，常常采用 S_N2 亲核取代反应。一般来说，简单的 S_N2 亲核取代反应在水中比在非质子有机溶剂中慢。这可归因于亲核试剂在水中的溶剂化作用。如在前面的5.2节中提到的，Breslow及其合作者已经发现，共溶剂（如乙醇）可以提高疏水分子在水中的溶解度，从而引出了许多有趣的关于亲核取代

反应的研究结果（图示 6.1)。对于酚盐离子与苄氯的烷基化反应，S_N2 取代反应可能发生在酚盐的氧上或在苯环的邻、对位。事实上，水相反应给出碳-烷基化产物，而在非极性的有机溶剂中却没有碳-烷基化产物。而且，只是在酚盐化合物的分子中含有至少一个甲基取代基（无论是在邻位、间位或对位）时才能观察到碳-烷基化反应。关于苯酚取代基和共溶剂对竞争的烷基化反应速度影响的研究表明，在水中，碳-烷基化反应过程中有一个疏水的苄基包入酚环的过渡态（表 6.1)。[36]

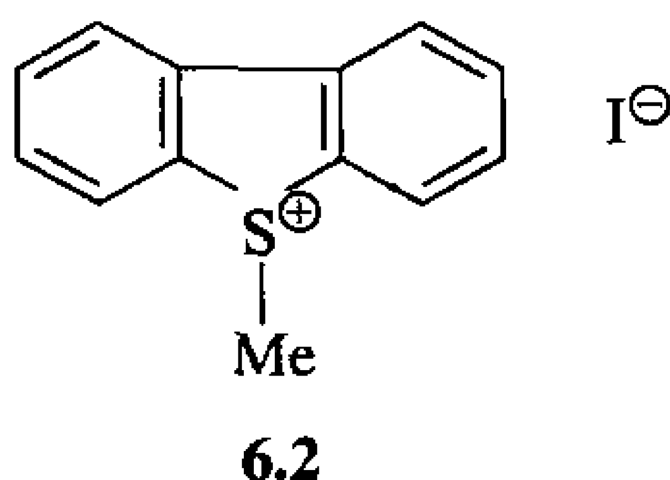


图示 6.1

表 6.1　烷基取代的酚盐与 p-羧基苄基氯在 25℃ 下水相反应产物的分布

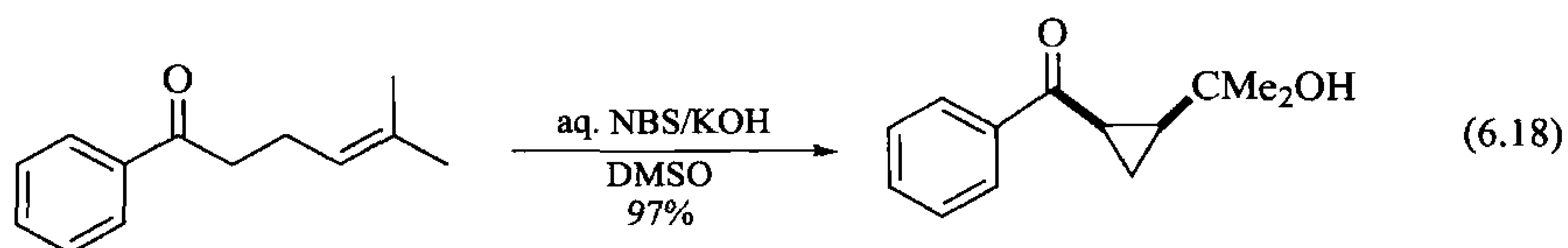
	氧-/%	邻位-/%	对位-/%
1	46	36	18
2	100	—	—
3	36	—	64
4	30	25	45
5	75	9	16

当采用取代的甲基硫离子盐和硒离子盐作为亲电试剂（如 **6.2**）时，在水相为 pH 中性的条件下，可能发生相对酸性（pK_a<13）的碳亲核试剂的甲基化反应[37]。

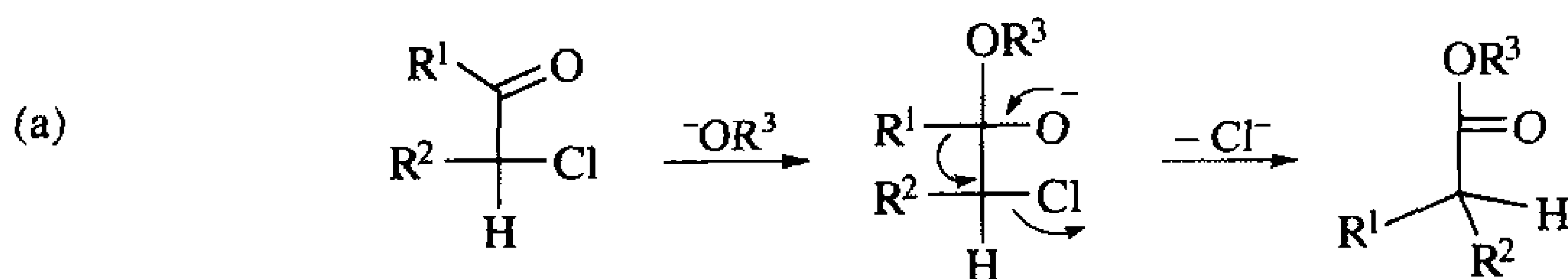


6.2

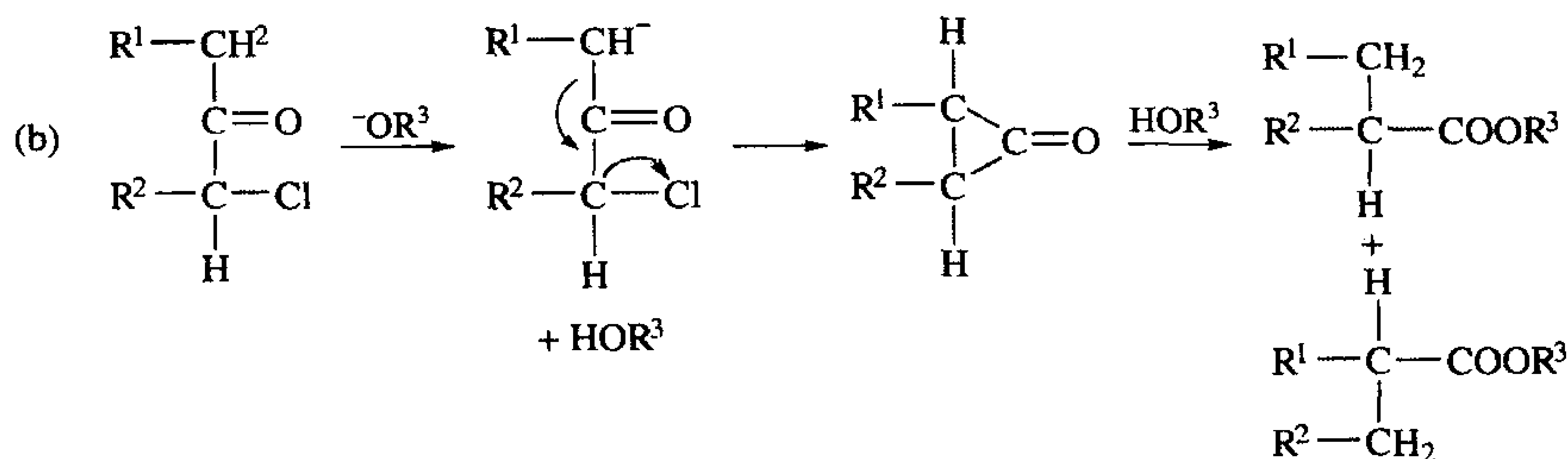
已有报道，在水相条件下，从 γ,δ-酮烯的分子内烷基化反应可简便地一锅制备 *cis*-环丙烷化合物。γ,δ-酮烯经与在 DMSO 中的水-NBS 反应，接着与固态的 KOH 反应以良好的总产率得到 *cis*-环丙烷化合物，且非对映体过量>99%（反应式 6.18）[38]。



关于水相 Favorskii 重排反应的量子力学/分子力学（quantum mechanics/molecular mechanics，QM/MM）的研究已有报道[39]。从 QM/MM 方法得到的结果表明，两个已采纳的关于 Favorskii 重排反应的机理中，对于 α-氯代环丁酮体系，半二苯乙醇酸（semibenzilic acid）机理［图示 6.2(a)］优于环丙酮机理［图示 6.2(b)］。但是，关于环的尺寸效应的研究表明，对于 α-氯代环己酮环，环丙烷酮机理在能量上是更优的反应通道，这可以归因于环丙酮中间体的张力效



半二苯乙醇酸机理

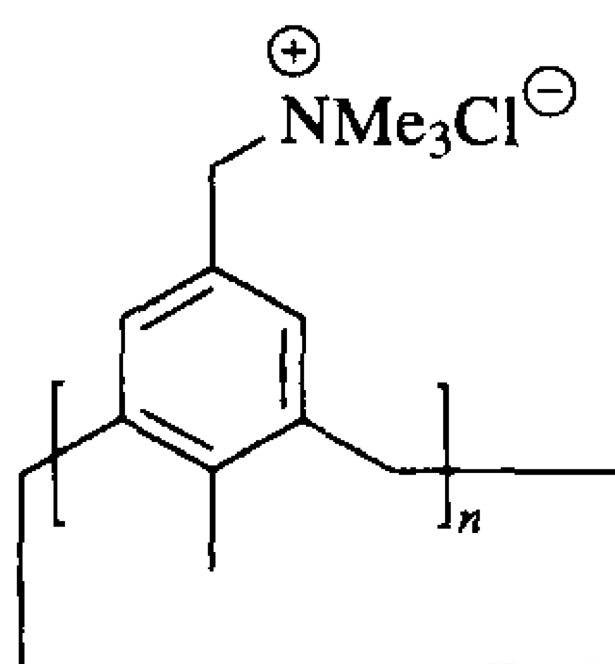


环丙酮机理

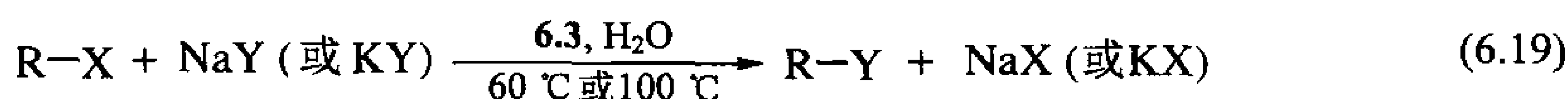
图示 6.2

应，而环丙酮作为一个中间体并不出现在半二苯乙醇酸的反应过程中。这些结果为探索影响试剂体系在水介质中行为的关键因素提供了新的信息。

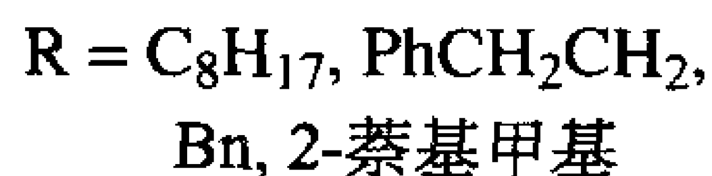
含有三甲基铵盐基团的水溶性杯[*n*]芳烃衍生物 **6.3**（*n*=4，6 和 8）在烷基和芳基烷基卤化物与亲核试剂的水相亲核取代反应中起到高效反相相转移催化剂的作用（反应式 6.19）[40]。有各种表面活性剂（阳离子型、双亲离子型和阴离子型）存在时，不同的卤化物和酮的反应表明，酮烷基化反应的比例很高，同时，有表面活性剂聚集体存在时比没有时反应快[41]。若加入阳离子或双亲离子表面活性剂，卤化物的水解反应被降到最小。已广泛研究了以水为介质和在胶束介质中进行的亲核芳香光取代反应[42]。

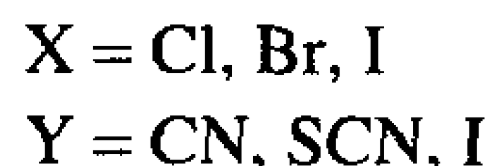


6.3



(6.19)



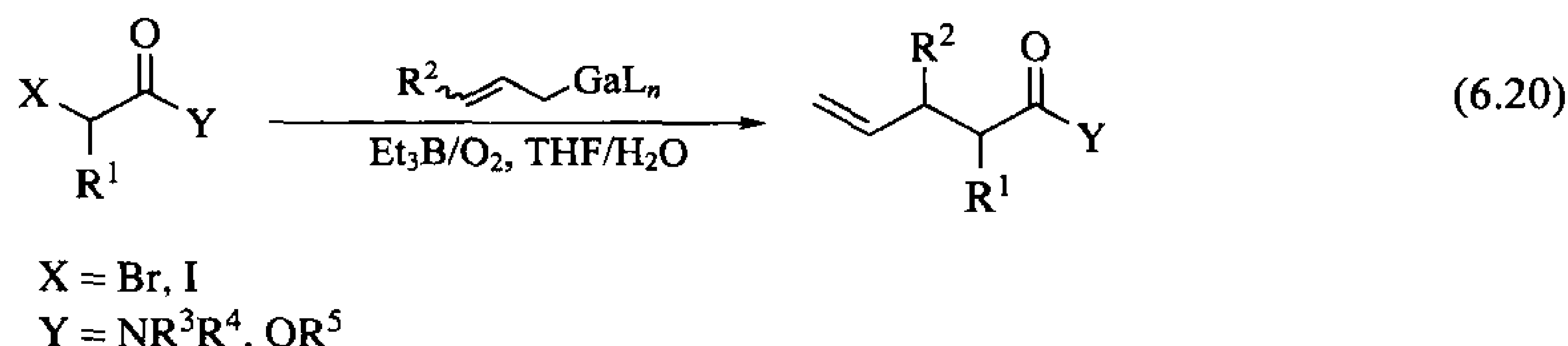


6.5 还原偶联反应

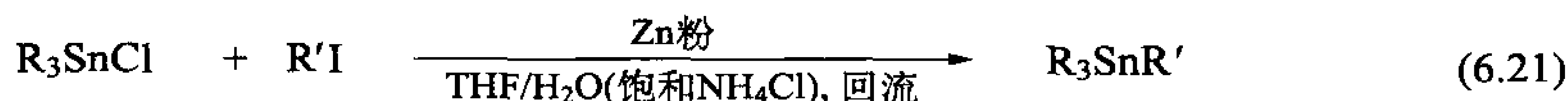
6.5.1 Wurtz 类型偶联反应

金属锰/氯化铜能促进烷基卤化物的水相自偶联（homocoupling）反应，以良好的产率给出二聚产物。交叉偶联（cross-coupling）反应也能被控制给出所期望的产物[43]。在回流的乙醇中，烯丙基卤化物的 Wurtz 类型偶联反应得到正常的产物，但产率低[44]。金属锌能促进苄基、烯丙基和烷基卤代物在水介质中的还原偶联反应。以水为介质在室温下，锌还能促进有机卤化物的还原二聚（Wurtz 类型偶联）反应。[45]铜催化反应能大大提高反应的产率。这个偶联反应为苄基和烯丙基溴化物以及伯烷基碘化物的自偶联提供了一个有效而简便的方法。已发现烯丙基镓试剂对 α-碘或 α-溴羰基化合物的自由基烯丙基化反应很有效。有三乙基硼烷存在时，THF 中的溴代乙酸苄基酯与烯丙基镓反应以良好的产率给出 4-戊烯酸苄基酯，烯丙基镓可由烯丙基氯化镁与三氯化镓制得。水的

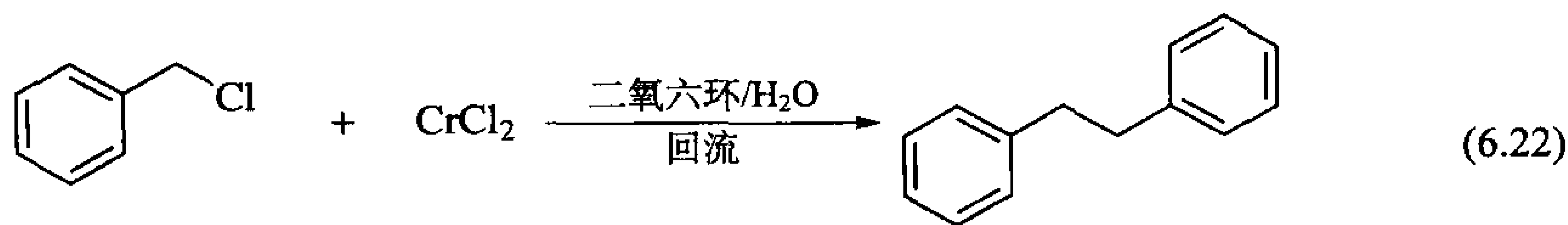
加入作为共溶剂可改善烯丙基化产物的产率（反应式 6.20）[46]。



在共溶剂/$H_2O(NH_4Cl)$/Zn 介质中，伯烷基碘化物或烯丙基卤化物与卤代有机锡的 Wurtz 类型的还原偶联反应提供了一条制备烷基和烯丙基锡混合物的途径。例如，通过在共溶剂/$H_2O(NH_4Cl)$ 介质中锌粉参与的烷基碘化物R′I 与 R_3SnX（X=Cl，I）和 R_2SnCl_2 化合物的偶联反应很容易地一锅合成四烷基锡 R_3SnR'（R=Et，*n*-Pr，*n*-Bu；R′=Me，Et，*n*-Pr，*n*-Bu，*n*-Pent）和 $R_2SnR'_2$（R=*n*-Bu；R′=Me，Et，*n*-Pr，*n*-Bu）的混合物。采用 $(Bu_3Sn)_2O$ 同样可发生偶联反应。在相同的反应条件下，仲烷基碘化物不能发生偶联反应（反应式 6.21）。[47]



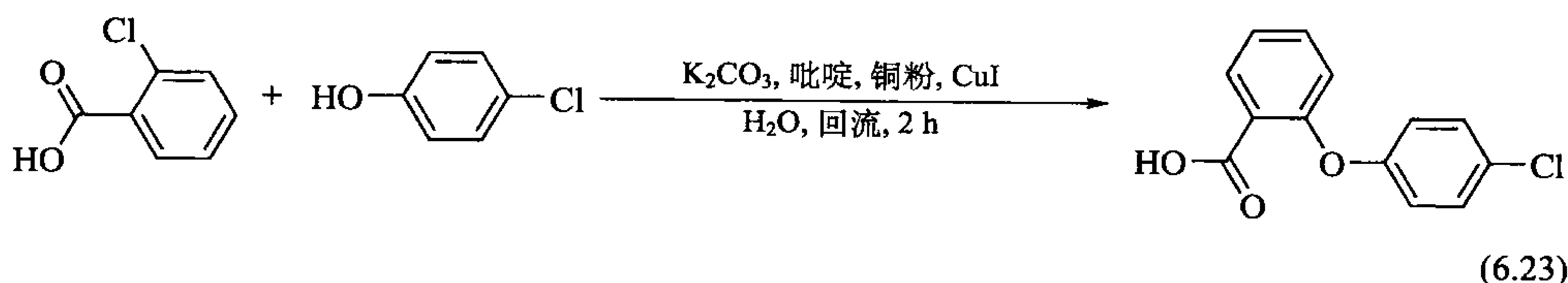
在十二烷基硫酸钠（SDS）的水溶液（0.1 mol/L）或十六烷基三甲基溴化铵（CTAB）的水溶液（0.1 mol/L）中，三(2,2′-双吡啶基)钴(Ⅱ)和三(4,4′-二甲基-2,2′-双吡啶基）钴(Ⅱ）可催化在玻璃 C 电极上由烯丙基卤化物还原偶联生成 1,5-已二烯的反应[48]。在研究每个体系的分离的伏安还原峰时都可观察到有机钴(Ⅰ)中间体。这个中间体经历了内部的氧化-还原反应生成 1，5-已二烯和 Co(Ⅱ)。对于三（2,2′-双吡啶基）钴(Ⅱ)，在 CTAB（0.1 mol/L）的条件下，小的胶束能使反应加速，这归因于反应物在胶束中的局域化。Ph_2CHCl 加到回流的 $CrCl_2$ 的水/二氧六环溶液中给出 100%产率的 Wurtz 类型偶联反应产物。其他的苄基卤化物能发生相似的偶联反应（反应式 6.22）[49]。



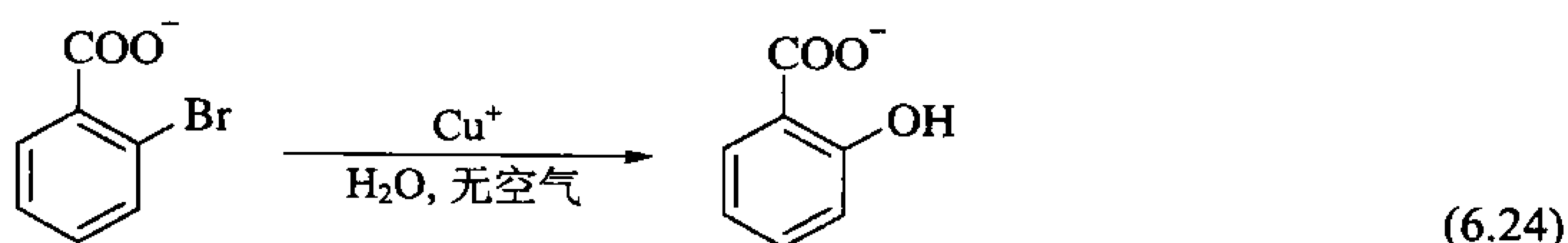
6.5.2　Ullmann 类型偶联和相关的反应

值得注意的是，在水中有铜存在时，芳基卤化物与酚和苯胺的 Ullmann-Goldberg 缩合反应能有效进行。[50]例如，2-氯代苯甲酸与 4-氯代苯酚的偶联反应（条件是：K_2CO_3/吡啶/铜粉）给出2-(4-氯代酚氧基)苯甲酸（反应式 6.23）[51]。也已研究了水相铜催化的从 2-溴代苯甲酸到水杨酸的转化反应（反应式

6.24)[52]。

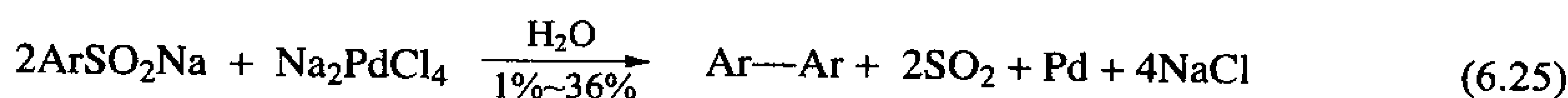


(6.23)



(6.24)

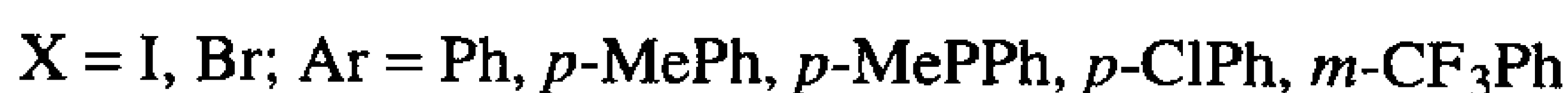
芳基卤化物的自偶联反应生成二芳基化合物，如已知的 Ullmann 偶联反应，是一类在合成上有用的反应，在材料研究方面已有广泛应用。关于水中进行的这类偶联反应的研究也已见报道。在 1970 年，有报道指出，芳香亚磺酸在水溶剂中经与 Pd(Ⅱ) 反应偶联成双芳基化合物（反应式 6.25)[53]。但是，反应需要等当量的钯。在有氢气时，在水/有机微乳液条件下芳香卤化物自偶联成双芳基化合物，产率中等（30%～50%）（反应式 6.26)[54]。



$$2ArSO_2Na + Na_2PdCl_4 \xrightarrow[1\%\sim36\%]{H_2O} Ar\text{—}Ar + 2SO_2 + Pd + 4NaCl \tag{6.25}$$



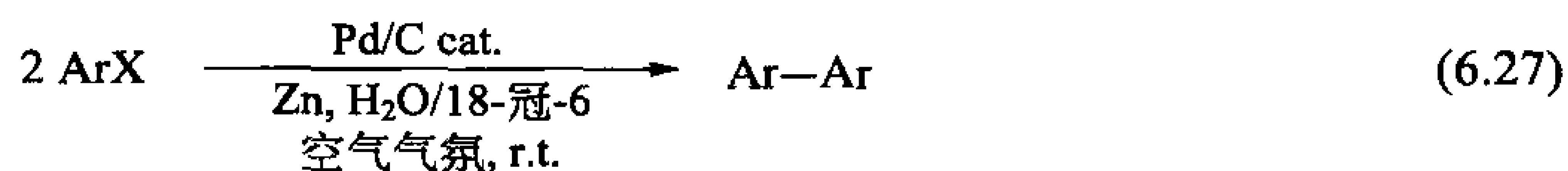
$$2ArX \xrightarrow[H_2O/BuOH]{H_2,\ cat.\ PdCl_2,\ K_2CO_3} Ar\text{—}Ar \tag{6.26}$$



X = I, Br; Ar = Ph, *p*-MePh, *p*-MePPh, *p*-ClPh, *m*-CF_3Ph

Venkatraman 和 Li 于 1999 年报道了一个简易的钯催化芳基卤化物的还原偶联反应，反应条件是：在室温和空气中，以 Pd/C 为催化剂，锌为试剂，以及水/丙酮为反应介质（反应式 6.27)[55]。在这些条件下，多种芳基碘化物和溴化物都能有效地偶联。接着，他们发现，在纯水中加入表面活性剂，如冠醚，可得到更好的产物分离产率[56]。Sasson 及其合作者进一步发展了这一反应，使用聚乙二醇（polyethyleneglycol，PEG）作为添加剂，在更高的温度下进行反应。在这种条件下，芳基氯化物也能有效地反应[57]。在有催化量的 PEG-400 和 0.4 mol%的可回收的、非均相的三金属催化剂（4% Pd，1% Pt 和 5% Bi 吸附在活性炭上）存在时，氯代苯还原偶联生成二苯基化合物，给出高产率（93%～95%）的产物。该反应条件减少了竞争性的还原过程[58]。他们确认，H_2 是原位产生的。除 Pd/C 外，Rh/C 作为催化剂也是很有效的[59]。现已发现，二氧化碳能促进钯催化锌参与的芳基卤化物的还原 Ullmann 偶联反应。在有二氧化碳、Pd/C 和锌存在时，各种芳香卤化物，包括低活性的芳香氯化物，都可以偶联生

成相应的自偶联产物，产率很好[60]。

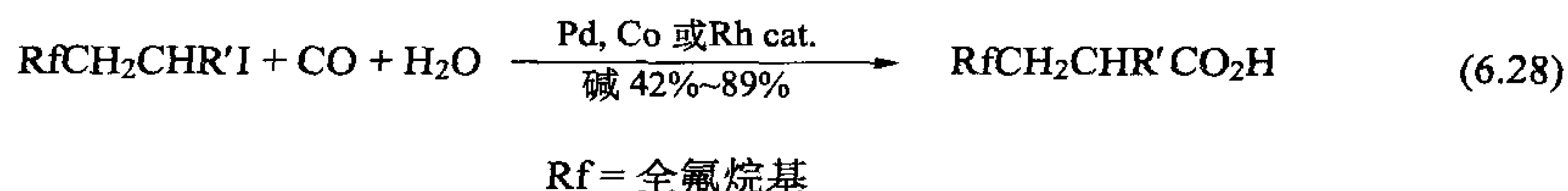


(6.27)

6.6 有机卤化物的羰基化反应

6.6.1 烷基卤化物的羰基化反应

过渡金属催化的 1-全氟取代-2-碘代烷烃的羰基化反应亦可在水介质中进行，给出在 β-位有全氟烷基取代基的羧酸（反应式 6.28）[61]。

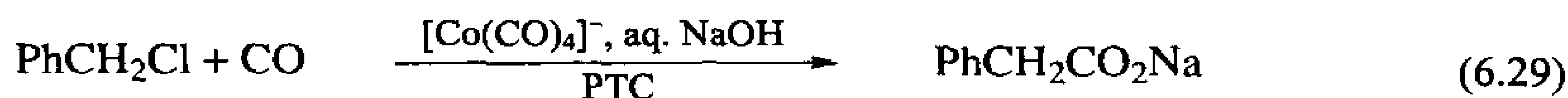


(6.28)

6.6.2 烯丙基和苄基卤化物的羰基化反应

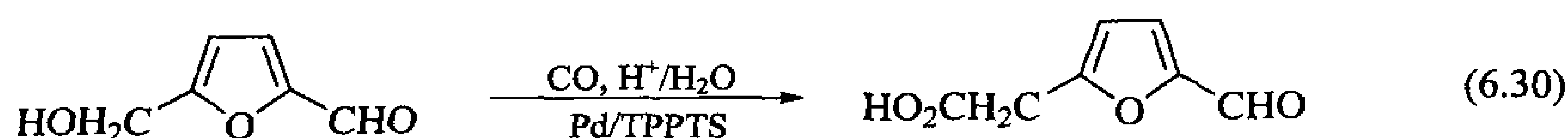
过渡金属催化的烯丙基和苄基卤化物的羰基化反应为合成 β,γ-不饱和酸提供了一个有用的方法[62]。反应要求高压的一氧化碳和产物的低产率限制了该方法在有机合成中的应用[63]。1977 年发现，采用相转移试剂和钴催化剂，苄基溴化物和氯化物的羰基化反应能在搅拌的氢氧化钠水溶液和有机溶剂中进行（反应式 6.29）[64,65]。

在高压和高温下，即使苄基硫醇也能进行类似的反应给出酯[66]。在有镍催化剂时，氢氧化钠水溶液中，烯丙基溴化物和氯化物的羰基化反应在常压和室温下即能进行[67]。碱的浓度明显地影响产物的产率和分布。最近发现，在氢氧化钠水溶液/苯两相介质中，室温和常压下，钯催化的烯丙基氯化物的羰基化反应能顺利进行。[68]带有或没有膦配体的催化剂给出相似的结果，加入氢氧化物是必要的。由于没有采用相转移试剂，反应似乎是在液-液界面上发生的。但是，表面活性剂（如 n-$C_7H_{15}SO_3Na$ 或 n-$C_7H_{15}CO_2Na$）的加入能加速反应[69]。



(6.29)

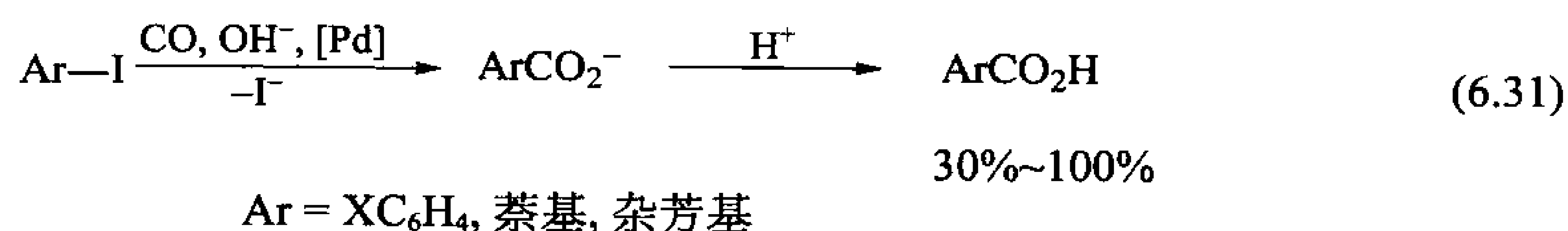
使用水溶性的钯催化剂，5-羟甲基呋喃醛能选择性地羰基化，在 70 ℃下生成相应的酸，并伴有还原产物（反应式 6.30）[70]。



(6.30)

6.6.3 芳基卤化物的羰基化反应

在有各种亲核试剂时，钯催化的芳基卤化物的羰基化反应是合成许多芳香羰基化合物（如酸、酯、酰胺、硫酯、醛和酮）的简便方法。从芳基碘化物出发，在 CO(1atm）和室温下，可以制备带有不同芳基片段以及在苯环上有各种取代基的芳香酸，反应的介质可以是混合溶剂 H_2O/DMF（1∶1 或 1∶2，v/v)，甚至可单独采用水，这取决于反应底物的溶解度（反应式 6.31）[71]。二价钯络合物，如 $Pd(OAc)_2$、K_2PdCl_4、$PdCl_2(PPh_3)_2$ 和 $Pd(NH_3)_4Cl_2$，可作为催化剂的前体，采用 K_2CO_3 或 NaOAc 作为碱。由于在水中有一定的溶解度，单独用水为介质，碘酰基芳烃也可被羰基化[72]。最近，也有采用水溶性催化剂的报道[73]。在适当的压力和温度条件下，芳基硫醇（硫酚）能在水介质中进行羰基化反应，催化剂是羰基钴[74]。

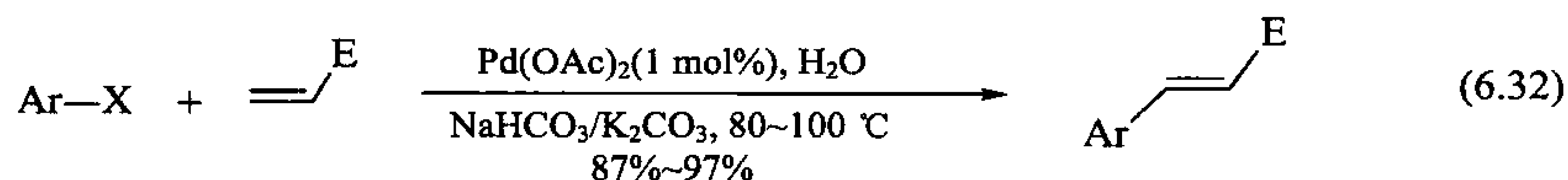


(6.31)

6.7 过渡金属催化的偶联反应

6.7.1 Heck 偶联反应

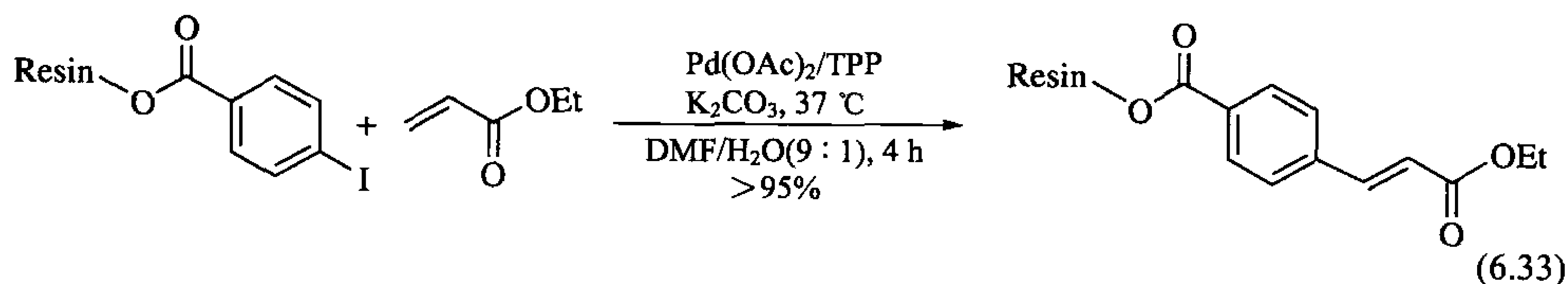
有催化量的钯化合物存在时，芳基（或烯基）卤化物与烯烃的反应通常被称为 Heck 反应，反应的结果是卤素被烯基取代[75]。分子间和分子内的 Heck 反应都能在水介质中进行。若在水中有碱时，钯催化的芳基卤化物与丙烯酸或丙烯腈反应以高产率给出相应的偶联反应产物（反应式 6.32）[76]。这为肉桂酸和肉桂腈的合成提供了一个新的简便方法。近来，为进行该反应采用了水溶性的膦配体[77]。碘代苯甲酸能直接用于与丙烯酸的偶联反应。二芳基碘盐也能进行类似的反应[78]。Jeffery 研究了相转移条件下的反应[79]。在钯催化的有机卤化物的乙烯基化反应中，水的存在对季铵盐的效用是有决定意义的，反应中使用碱金属碳酸盐作为碱。采用相转移技术而不需使用有机共溶剂。



(6.32)

在含水的 DMF 中，反应可被用于树脂键合的碘代苯甲酸酯的固相合成中 C—C 键的形成（反应式 6.33）[80]。反应在温和条件下进行得很顺利，得到中等

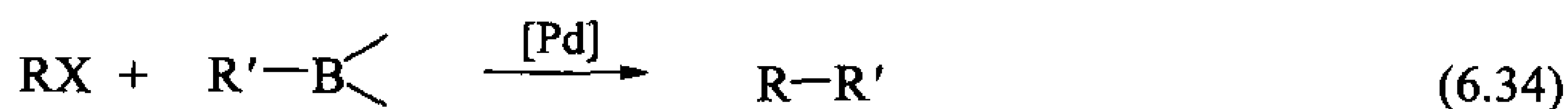
到高的产率。优化的反应条件包括采用 9∶1 的 DMF/水的混合溶剂。Parsons 研究了在过热条件下的水相 Heck 反应的适用性[81]。在这些条件下，一系列芳香卤化物与苯乙烯发生偶联反应。反应在 400 ℃下和在 260 ℃下进行相差不大。对于高温水相 Heck 反应，某些 1,2-取代的烷烃能作为烯烃的等同物[82]。



(6.33)

6.7.2　Suzuki 偶联反应

在有钯试剂和碱存在时，炔基和芳基卤化物与有机硼衍生物的交叉偶联反应就是著名的 Suzuki 反应。该反应已能在有机/水混合溶剂中进行（反应式 6.34）[83]。起初，反应是在苯和 Na_2CO_3 的水溶液中进行的。[84]然而，反应在均相体系（如 DMF/水）中进行得更快。这个反应条件适合大多数芳基-芳基偶联反应。[85]这样，从相应的烯基硼烷和乙烯基溴出发，在回流的 THF 中加入 $Pd(PPh_3)_4$ 和NaOH 水溶液，可以方便地制备双烯[86]。以 TlOH 的水溶液代替 NaOH 或 KOH 可以明显提高偶联反应的速度。在 Kishi 关于海葵毒素（polytoxin）的合成研究中，烯基硼酸和碘代烯烃的交叉偶联反应可以在室温下立体选择性地进行[87]。TlOH 改进的偶联反应亦可有效地应用于 Roush 进行的 kijanimicin 的合成[88]、Nicolaou 的（12*R*)-5,6-Di HETE 的合成[89]以及 Evans 的鲁塔霉素 B（rutamycin B）的合成[90]。通过 Pd/C 参与的 Suzuki 偶联反应的方法，二苯基羧酸的制备能达到数克级的规模[91]。水介质中的 Suzuki 反应在其他方面也已得到应用，如单取代的芳基二茂铁的合成[92]、绝缘分子线（共轭的聚轮烷）的合成[93]以及环糊精[2]轮烷[94]、未保护的卤代核苷[95]、6-取代-*N*-Boc-3,4-二氢-2*H*-吡啶[96]、杂芳基苯甲酸[97]、烯基嘌呤[98]、6-烷基-*N*-烷氧基羰基-3,4-二氢-2*H*-吡啶[99]、香豆素衍生物[100]和二芳基秋水仙素碱（colchicinoid)[101]的合成。反应已被应用于构建联芳烃化合物的组合库[102]。



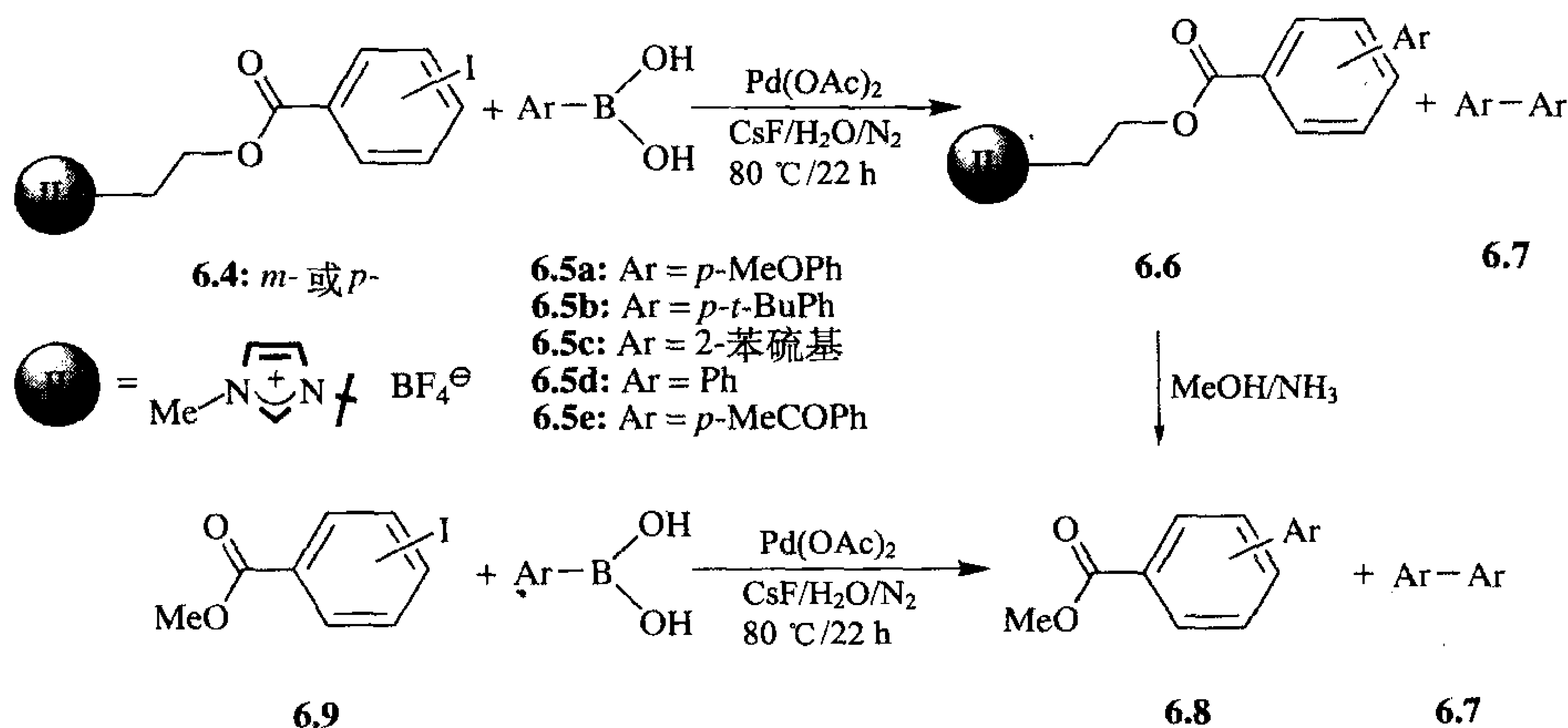
(6.34)

R = 1-烯基或芳基; R′ = 芳基或烷基
X = Br或I

Casalnuovo 和 Calabrese 报道，通过采用水溶性的 Pd(0) 催化剂 $Pd[PPh_2(m\text{-}C_6H_4SO_3M)_3]$($M=Na^+$, K^+)，各种芳基溴化物和碘化物与芳基和乙烯基硼酸、末端炔烃以及二烷基亚磷酸盐在水中反应以高产率给出交叉偶联产物。[103]

该反应能“容忍”各种各样的官能团，包括：存在于未保护的核苷和氨基酸中的官能团。在类似的条件下进行硼酸或硼酸酯与烯基碘化物的交叉偶联反应，生成官能化的双烯[104]。通过改进的芳基硼酸或四苯基硼酸钠与芳基卤化物的 Suzuki 交叉偶联反应，可以制备多官能团的联芳烃化合物，反应的条件是：用含水的溶剂或纯水为介质，采用无膦配体钯催化剂，在有碱存在时达到很高的效率（250 000 次催化循环）。Ph_4BNa 中所有的四个 Ph 基团都参与了反应[105]。在“无配体”的乙酸钯的催化条件下，*p*-碘、溴和三氟甲磺酸基的苯甲酸聚乙二醇酯能与芳基硼酸顺利地进行水中交叉偶联反应（Suzuki 反应）。在传统的加热（70 ℃，2 h）或微波辐照（75 W，2～4 min）的条件下，不需要有机共溶剂，反应亦能顺利进行。然而，传统的加热条件会引起酯的裂解（高达 45%），而当采用微波条件时，这个副反应能被抑制[106]。Suzuki 偶联反应能在没有任何有机共溶剂的条件下进行[107]。

近来报道，在水介质中 80 ℃下，采用 $Pd(OAc)_2$ 为催化剂，负载于离子液体载体上的碘代苯甲酸酯（**6.4**）能与各种芳基硼酸（**6.5a**～**6.5e**）发生偶联反应给出偶联产物 **6.6**（图示 6.3）。用乙醚洗涤反应产物，化合物 **6.6** 很容易被纯化。通过这个纯化操作除去了未反应的原料和副产物 **6.7**，而不需色谱分离。然后，用氨的甲醇溶液将化合物 **6.6** 从离子液体载体上离解下来，给出纯的高产率的甲酯 **6.8**。在同一反应条件下从 **6.9** 到 **6.8** 的反应[108]，以离子液体负载的与未负载的底物相比较，在未负载的底物反应后，必须采用色谱柱将产物 **6.8** 与未反应的原料和副产物 **6.7** 分离，总产率不及离子液体负载的合成方法。

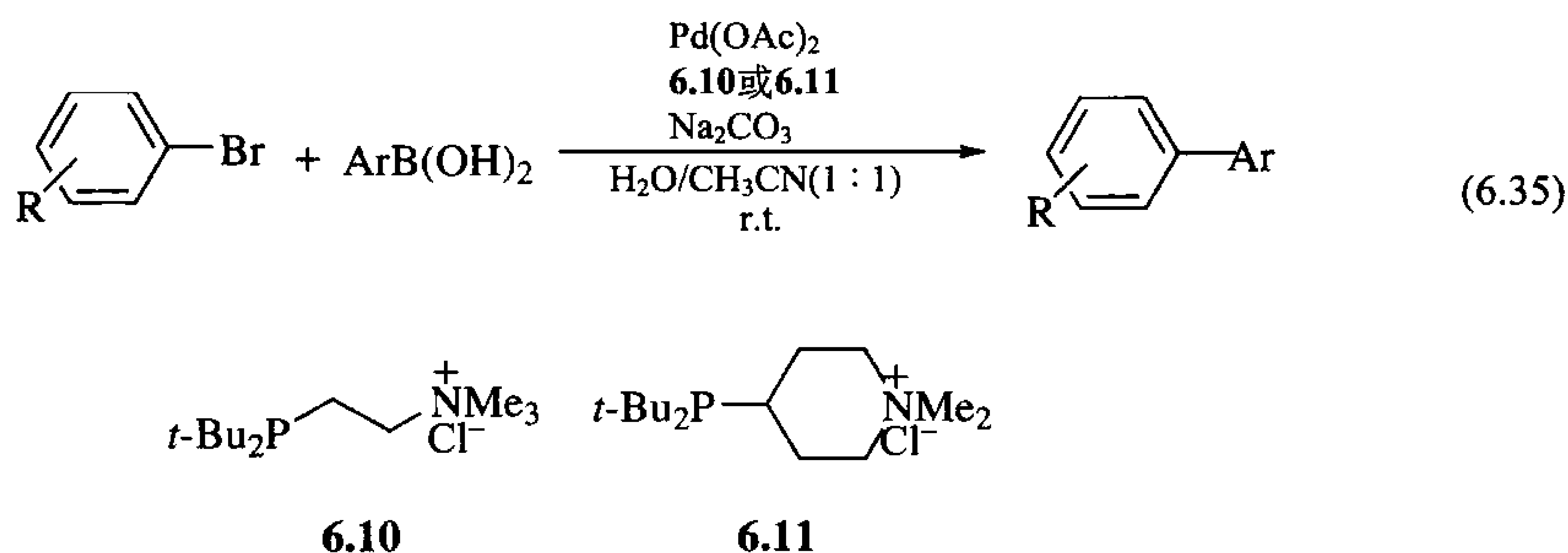


图示 6.3

被聚(*N*-乙烯基-2-吡咯烷酮)（PVP）稳定的 Pd 纳米粒子是水介质中 Suzuki 反应的有效催化剂[109]。起始速度与 Pd 催化剂的浓度呈线性关系，可以假设催

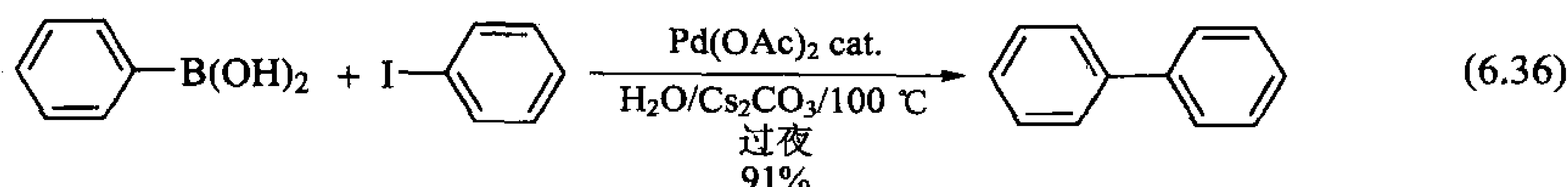
化反应发生在 Pd 纳米粒子的表面。封端材料对溶液中采用的过渡金属纳米粒子的催化活性和在催化过程中纳米粒子的稳定性有影响，这方面的研究已有报道[110]。Pd 纳米粒子的稳定性以催化反应后纳米粒子形成钯黑粉末的程度来测量。由于溴代芳烃的自偶联，Pd 纳米粒子催化的芳基硼酸与溴代芳烃化合物的 Suzuki 反应会产生副产物。现已发现，存在有两个截然相反的性质（也即，稳定性最好则催化活性最差）。同时还发现，对碘代苯酚与苯基硼酸的水中Suzuki-Miyaura 交叉偶联反应，Pd/CD 团簇显示出优良的催化活性[111]。反相玻璃珠为水介质中的 Suzuki 反应提供了一条扩展极性反应底物的途径，反应产率高而钯的流失少[112]。被 Pd(Ⅱ) 交换的 NaY 沸石对芳基溴化物和碘化物的 Suzuki 交叉偶联反应显示出很高的活性，反应中不需另加配体。DMF 和水的比例以及碱的性质和数量对反应的效率是基本的影响因素。催化剂在再生后可重复使用。膦添加物，如二甲基二苯基膦和 3-甲基苯并噻唑碘盐的加入会导致反应终止[113]。环糊精或杯芳烃具有延展的疏水主体空腔和表面活化的性能，已经发现，在以水为介质的钯参与的 1-碘-4-苯基苯和苯基硼酸的 Suzuki 交叉偶联反应中，作为物质转移的促进剂非常有效。交叉偶联反应的速度比没有添加任何促进剂的反应高达 92 倍[114]。

满足立体化学要求的水溶性烷基膦配体 **6.10** 和 **6.11** 对水相芳基溴化物的 Suzuki 偶联反应具有高的活性（反应式 6.35）[115]。在这样的条件下，周转数（turnover number）高达 734 000 mmol/mmol Pd。以氨基葡萄糖为基础的膦配体对水中 Suzuki 交叉偶联反应也很有效[116]。

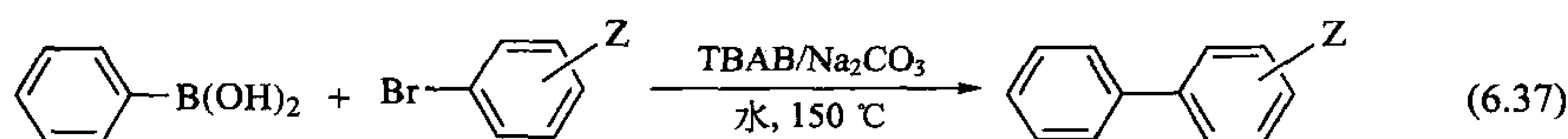


近来，Li 及其合作者首先研究了空气气氛下在水中的 Suzuki 类型反应[117]。他们发现，以 $Pd(OAc)_2$ 或 Pd/C 为催化剂，Suzuki 反应都能在空气气氛下在水中顺利进行（反应式 6.36）。有趣的是，若有膦配体存在，则阻止了反应的进行。接着，在各种体系下研究了在空气和水中的 Suzuki 反应。其中包括采用肟衍生的环钯[118]和可调催化剂（tuned catalysts，TunaCat）[119]。一个肟-碳环钯络合物以共价键的形式负载在巯丙基修饰的硅胶上，对于 *p*-氯苯乙酮与苯基硼酸的水中 Suzuki 反应有很高的活性（>99%）；没有发现钯的流失，同一催化剂

能被循环使用八次而不降低活性[120]。通过采用固载的四齿 N-杂环卡宾/钯催化剂，能进行空气气氛下纯水中的芳基溴化物与苯基硼酸的交叉偶联反应[121]，达到很高的底物对催化剂的比例。



采用微波加热是优化水中 Suzuki 类型反应条件的简便方法[122]。这样，从芳基卤化物和苯基硼酸出发，采用水为溶剂和乙酸钯为催化剂，就有可能非常迅速地（5～10 min）和高产率地小规模（1 mmol）或较大规模（10～20 mmol）制备联芳烃化合物。最近，Leadbeater 报道[123]，Suzuki 反应能在高温下在碳酸钠水溶液中进行，而不用任何过渡金属催化剂（反应式 6.37）[124]。在 150 ℃封管中，当芳基溴化物和硼酸的比例为 1∶1.3 时，能得到最佳的产率。要求硼酸过量是因为某些硼酸的质子化脱溴反应会导致产生副产物苯。许多带有给电子和拉电子基团的芳基溴化物能容易地进行反应。芳基溴化物可提供比芳基碘化物或芳基氯化物更好的产率，后者在反应条件下不显示活性。有立体位阻的芳基溴化物也能以好的产率偶联。无论是对于芳基溴化物，还是硼酸，反应都被证明是区域选择性的。4-溴苯乙酮与 4-甲基苯基硼酸反应以优异的产率得到预期的偶联产物。与 4-溴苯乙酮的反应，微波加热 5 min 即得到与传统加热 5 h 相当的产率。在传统的加热条件下，与非活化和去活化的苯基溴化物的反应，即使加热 16 h 反应也不充分。为了表明反应确实是无金属，使用了新的玻璃器皿、装置和试剂。在钯的检测精度为 0.1 ppm 时，对粗的反应混合物进行分析，没有检测到钯。诱导耦合等离子原子吸收（induced coupled plasma atomic absorption，ICP-AA）光谱分析表明，在仪器的检测上限（0.5～1 ppm）没有检测到其他催化剂金属。但是，Leadbeater 及其合作者在后续的工作中得出结论，商供的碳酸钠被非常低含量（50 ppb*）的钯污染，而这样少量的钯却能催化 Suzuki 反应。因此，该反应并不是真正无金属[125]。应由 ICP-MS 而不是 ICP-AA 测定是否有钯污染。

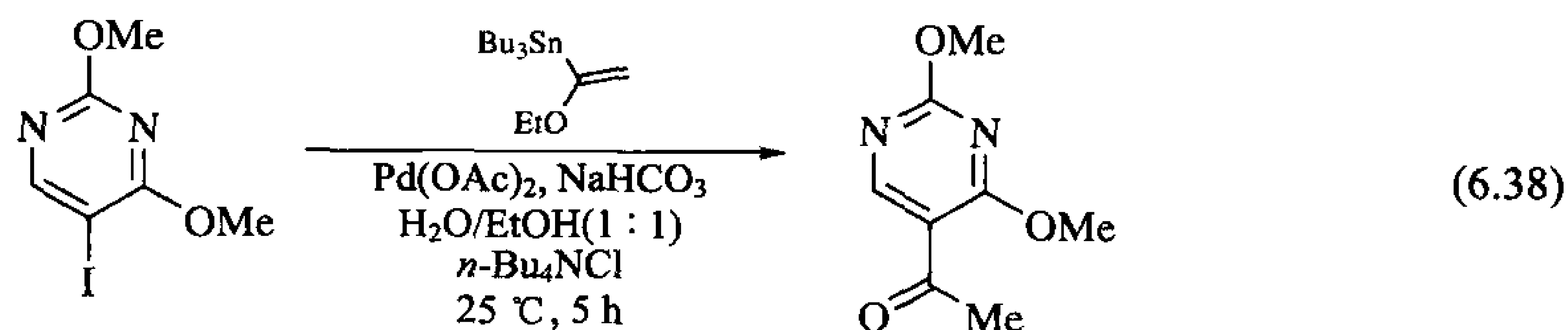


Z=Me, OMe, Cl, NH_2, NO_2, CHO, COMe, CO_2H, CO_2R等

* 非法定表示方法，为遵从原著，本书仍沿用这一用法。

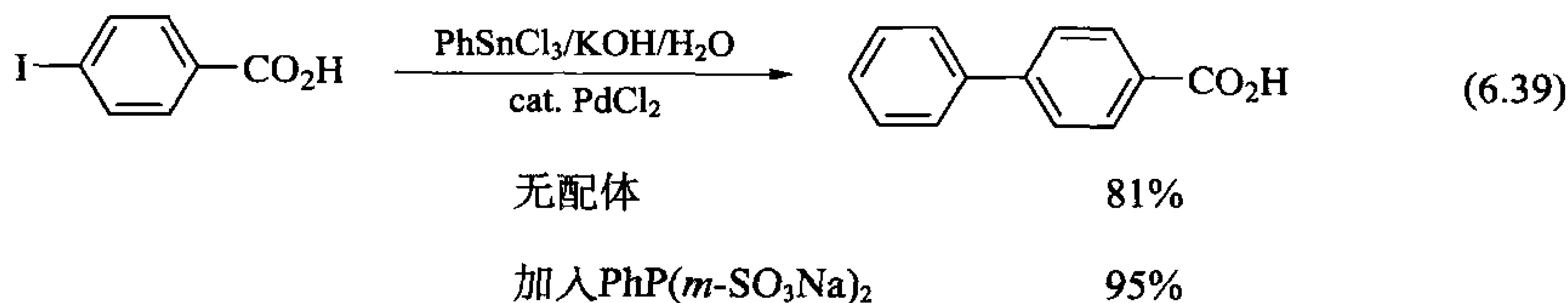
6.7.3 Still 偶联反应

在有钯催化剂存在时，有机锡化合物参与的炔基和芳基卤化物的偶联反应被称为 Still 反应[126]。虽然，已知在钯催化的有机锡化合物与乙烯基环氧化物的偶联反应中，水加入到有机介质中能提高产率，还会影响区域和立体化学[127]，但是，关于水相 Still 偶联反应的研究还是近期的工作。Daves[128]报道了在乙醇水溶液中进行的偶联反应（反应式 6.38）。反应给出高产率的偶联产物，并原位水解。



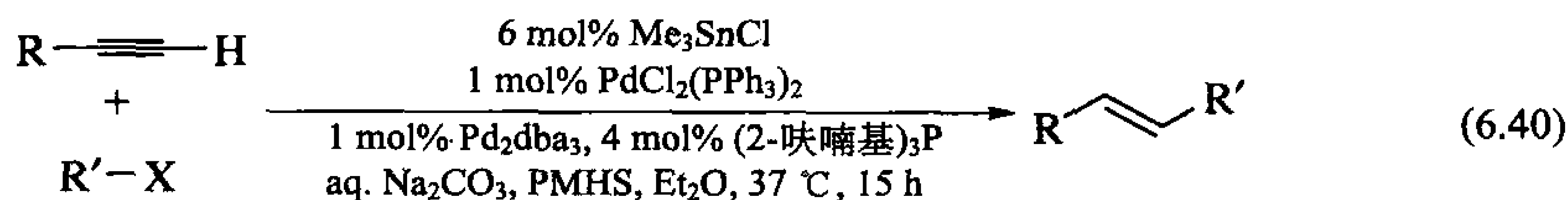
(6.38)

Collum[129]报道水溶性配体的加入改进了反应的产率，而在不采用膦配体时，Still 偶联反应仍能进行。用这个方法，实现了烷基、芳基和乙烯基卤化物与烷基、芳基和乙烯基三氯化锡衍生物的偶联反应（反应式 6.39）。



(6.39)

在有催化量的乙酸钯时，氯代芳烃重氮化物和硫酸氢盐与四甲基锡在乙腈水溶液中反应，高产率地给出取代甲苯[130]。在 37 ℃下，用注射泵将各种 Still 亲电试剂加入到炔、Na_2CO_3 水溶液、聚甲基氢硅氧烷、$Pd_2(dba_3)$、三-2-呋喃基膦、$PdCl_2(PPh_3)_2$ 和 0.06 当量的 Me_3SnCl 的乙醚混合物，历时 15 h，得到交叉偶联反应产物，产率 75%～91%（反应式 6.40）[131]。在水中，各种芳基卤化物的 Still 交叉偶联反应也已能有效进行[132]。使用钯-磷酸催化剂 $[(t\text{-Bu})_2P(OH)]_2PdCl_2$，通过芳基氯化物和溴化物的反应能生成联芳烃，产率良好到高。Li 及其合作者报道了在水中和空气气氛下的 Still 类型的偶联反应[133]。

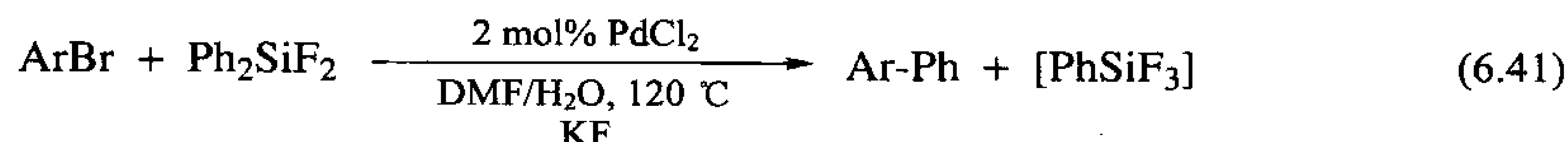


(6.40)

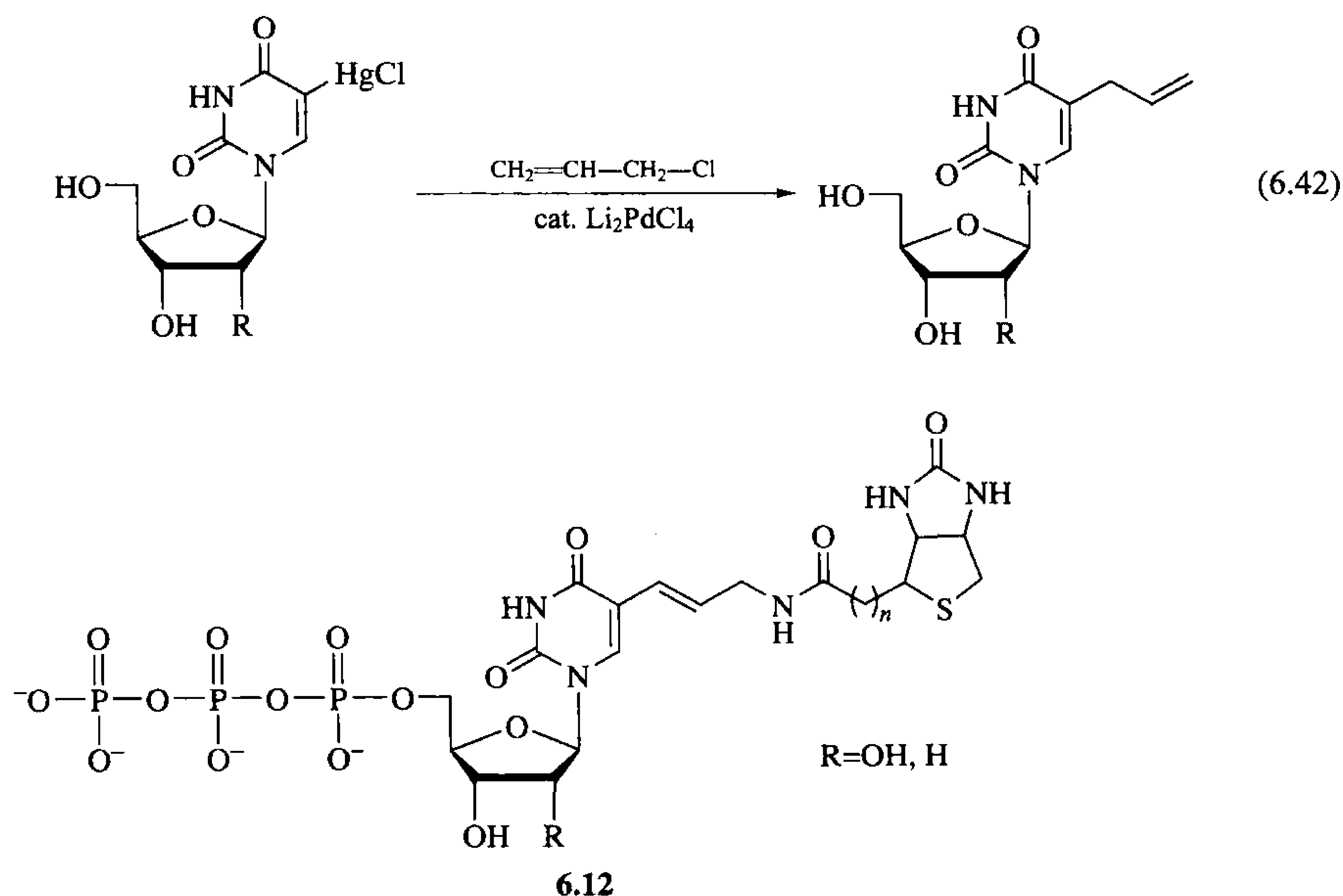
6.7.4 其他过渡金属催化的偶联反应

现已有许多以有机卤化物为基础的水相过渡金属催化的其他偶联反应的报道。其中一个例子是末端炔烃与芳基卤化物的偶联，即 Sonogashira 偶联反应，已在有关炔烃的章节（第 4 章）中详细讨论过。另一个例子是，2-丙炔基或烯丙基卤化物与简单的炔烃在有铜盐时的缩合反应。

其他的例子是应用芳基硅试剂于芳基-芳基偶联反应。通过二苯基二氟硅烷或二苯基二乙氧基硅烷与芳基卤化物在 DMF 水溶液中 120 ℃下反应，在有 KF 和催化量的 $PdCl_2$ 时，以良好的产率给出联芳烃化合物（反应式 6.41）[134]。反应并不需要膦配体。Li 及其合作者报道了在敞开的空气气氛下和水中，有碱或氟化物存在时，钯催化的芳基卤化物与芳基卤硅烷的高效偶联反应。$Pd(OAc)_2$ 和 Pd/C 都是有效的催化剂[135]。



在水介质中采用有机汞试剂作为亲核试剂的例子也是已知的。Bergstrom 研究了 C-5 取代的嘧啶核苷的水相合成，反应通过一个汞中间体，采用 Li_2PdCl_4 作为催化剂（反应式 6.42）[136]。Mertes 研究了 5-汞尿苷与苯乙烯的水相偶联反应导致尿嘧啶的烷基化[137]。以这个方法，能以高产率实现在核糖核苷和脱氧核苷以及核苷酸中尿嘧啶的 C-5 位碳烷基化。Langer 等将相似的反应应用于合成 5-(3-氨基）烯丙基尿苷和脱氧尿苷-5′-三磷酸酯（AA-UTP 和 AA-dUTP）(**6.12**)[138]。



参考文献

1. Benyei., A. C., Lehel, S., Joo, F., *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1997**, *116*, 349.
2. For a review, see: Krief, A., Laval, A.-M., *Acros Organics Acta* **1996**, *2*, 17.
3. Maitra, U., Sarma, K. D., *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7861.
4. Rolla, F., *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3909.
5. Light, J., Breslow, R., *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2957.
6. Postigo, A., Ferreri, C., Navacchia, M. L., Chatgilialoglu, C., *Synlett* **2005**, 2854.
7. Ranu, B. C., Dutta, P., Sarkar, A., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1999**, 1139.
8. Lee, Y. J., Chan, T. H., *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 71.
9. Xia, C., Xu, J., Wu, W., Liang, X., *Catal. Commun.* **2004**, *5*, 383.
10. Reetz, M. T., Frombgen, C., *Synthesis* **1999**, 1555.
11. Yamashita, J., Inoue, Y., Kondo, T., Hashimoto, H., *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1985**, *58*, 2709.
12. Colon, I., *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2622.
13. Davydov, D. V., Beletskaya, I. P., *Metalloorgan. Khim.* **1993**, *6*, 111.
14. Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th ed., John Wiley & Sons, New York, 2001.
15. Keeffe, J. R., Jencks, W. P., *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 265.
16. Baciocchi, E., Lillocci, C., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1975**, 802.
17. Owlia, A., Wang, Z., Rusling, J. F., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5091.
18. Ruasse, M.-F., Blagoeva, I. B., Ciri, R., Garcia-Rio, R. C. L., Leis, J. R., Marques, A., Mejuto, J., Monnier, E., *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 1923.
19. For an early review, see: Olivier, S. C. J., *Chem. Weekbl.* **1929**, *26*, 518.
20. Ohtani, N., Besse, J. J., Regen, S. L., *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1981**, *54*, 607.
21. Menchikov, L. G., Vorogushin, A. V., Korneva, O. S., Nefedov, O.M., *Mendel. Commun.* **1995**, 223.
22. Watanabe, T., Suzuki, A., Monma, Y. (Konika Chemical Corporation, Japan), Jpn. Kokai Tokkyo Koho (2004), 7 pp. JP 2004292323, A2: 20041021.
23. Vanden, E., Jean, J., Mailleux, I., *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1.
24. Takido, T., Itabashi, K., *Synthesis* **1987**, 817.
25. Lakouraj, M. M., Movassagh, B., Fadaei, Z., *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1237.
26. Degani, I., Fochi, R., Regondi, V., *Synthesis* **1983**, 630.
27. Devaud, M., Madec, M. C., *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 85.
28. Chan, T.-H., Yang, Y., Li, C.-J., *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4452.

29. Carril, M., SanMartin, R., Tellitu, I., Dominguez, E., *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1467.
30. Nakano, S. (Nippon Paint Co. Japan), Eur. Pat. Appl. (1997), 5 pp. EP 791575; A1: 19970827.
31. Ju, Y., Varma, R. S., *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 135.
32. Gusarova, N. K., Shaikhudinova, S. I., Ivanova, N. I., Reutskaya, A. M., Albanov, A. I., Trofimov, B. A., *Russ. J.Gen. Chem.* **2001**, *71*, 718.
33. Sarma, K. D., Maitra, U., *Ind. J. Chem. Sect. B* **2001**, *40B*, 1148.
34. Beletskaya, I. P., Kabachnik, M. M., Solntseva, M. D., *Russ. J. Org. Chem.* **1999**, *35*, 71.
35. Liu, J. H., Weiss, R. G., *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3655.
36. Breslow, R., Groves, K., Mayer, M. U., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3622.
37. Winkler, J. D., Finck-Estes, M., *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7293.
38. Dechoux, L., Ebel, M., Jung, L., Stambach, J. F., *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7405.
39. Castillo, R., Andres, J., Moliner, V., *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 2453.
40. Shimizu, S., Kito, K., Sasaki, Y., Hirai, C., *Chem. Commun.* **1997**, 1629.
41. Cerichelli, G., Cerritelli, S., Chiarini, M., De Maria, P., Fontana, A., *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 5204.
42. Tedesco, A. C., Nogueira, L. C., Bonilha, J. B. S., Alonso, E. O., Quina, F. H., *Quimica Nova* **1993**, *16*, 275; Marquet, J., Jiang, Z., Gallardo, I., Batle, A., Cayon, E., *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2801.
43. Ma, J., Chan, T.-H., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2499.
44. Nosek, J., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1964**, *29*, 597.
45. De Sa, A. C. P. F., Pontes, G. M. A., Dos Anjos, J. A. L., Santana, S. R., Bieber, L. W., Malvestiti, I., *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 429.
46. Usugi, S., Yorimitsu, H., Oshima, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4535.
47. Marton, D., Tari, M., *J. Organomet. Chem.* **2000**, *612*, 78; Furlani, D., Marton, D., Tagliavini, G., Zordan, M., *J. Organomet. Chem.* **1988**, *341*, 345.
48. Kamau, G. N., Rusling, J. F., *J. Electroanal. Chem. Interfac. Electrochem.* **1988**, *240*, 217.
49. Slaugh, L. H., Raley, J. H., *Tetrahedron* **1964**, *20*, 1005; Kochi, J. K., Buchanan, D., *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 853.
50. Pellon, R. F., Carrasco, R., Rodes, L., *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 1447; Pellon, R. F., Mamposo, T., Carrasco, R., Rodes, L., *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 3877.
51. Pellon, R. F., Carrasco, R., Millian, V., Rodes, L., *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1077.

52. Saphier, M., Masarwa, A., Cohen, H., Meyerstein, D., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 1226.
53. Garves, K., *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3273.
54. Davydov, D. V., Beletskaya, I. P., *Russ. Chem. Bull.* **1995**, *44*, 1139.
55. Venkatraman, S., Li, C.-J., *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1133.
56. Venkatraman, S., Li, C.-J., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4831; Venkatraman, S., Huang, T., Li, C.-J., *Adv. Synth. Cat.* **2002**, *344*, 399; Mukhopadhyay, S., Yaghmur, A., Baidossi, M., Kundu, B., Sasson, Y., *Org. Proc. Res. Devel.* **2003**, *7*, 641.
57. Mukhopadhyay, S., Rothenberg, G., Gitis, D., Sasson, Y., *Org. Lett.* **2000**, *2*, 211.
58. Mukhopadhyay, S., Rothenberg, G., Sasson, Y., *Adv. Synth. Cat.* **2001**, *343*, 274.
59. Mukhopadhyay, S., Joshi, A. V., Peleg, L., Sasson, Y., *Org. Proc. Res. Devel.* **2003**, *7*, 44.
60. Li, J.-H., Xie, Y.-X., Yin, D.-L., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9867.
61. Urata, H., Kosukegawa, O., Ishii, Y., Yugari, H., Fuchikami, T., *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4403.
62. Heck, R.F., *Palladium Reagents in Organic Syntheses,* Academic press, London, 1985.
63. Kiji, J., Okano, T., Nishiumi, W., Konishi, H., *Chem. Lett.* **1988**, 957. Refs. are cited therein.
64. Alper, H., Abbayes, H. D., *J. Organomet. Chem.* **1977**, *134*, C11.
65. Cassar, L., Foa, M., *J. Organomet. Chem.* **1977,** *134*, C15.
66. Alper, H., *J. Organomet. Chem.* **1986**, *300*, 1. Refs. are cited therein.
67. Joo, F., Alper, H., *Organometallics* **1985**, *4*, 1775.
68. Bumagin, N. A., Nikitin, K. V., Beletskaya, I. P., *J. Organomet. Chem.* **1988**, *358*, 563.
69. Okano, T., Hayashi, T., Kiji, J., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 2339.
70. Papadogianakis, G., Maat, L., Sheldon, R. A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2659.
71. Bumagin, N. A., Nikitin, K. V., Beletskaya, I. P., *J. Organomet. Chem.* **1988**, *358*, 563.
72. Grushin, V. V., Alper, H. H., *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4798.
73. Monteil, F., Kalck, P., *J. Organomet. Chem.* **1994**, *482*, 45.
74. Shim, S. C., Antebi, S., Alper, H., *J. Org. Chem.* **1985**, *50,* 147.
75. For reviews, see: Heck, R. F., *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 146.
76. Bumagin, N. A., Andryuchova, N. P., Beletskaya, I. P., *Izv. Akad. Nauk SSSr*, **1988**, *6*, 1449; Bumagin, N. A., More, P. G., Beletskaya, I. P., *J. Organomet. Chem.* **1989**, *371*, 397; Bumagin, N. A., Bykov, V. V.,

Sukhomlinova, L. I., Tolstaya, T. P., Beletskaya, I. P., *J. Organomet. Chem.* **1995**, *486*, 259.

77. Genet, J. P., Blart, E., Savignac, M., *Synlett.* **1992**, 715.
78. Bumagin, N. A., Sukhomlinova, L. I., Banchikov, A. N., Tolstaya, T. P., Beletskaya, I. P., *Bull. Russ. Acad. Sci.* **1992**, *41*, 2130.
79. Jeffery, T., *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3051.
80. Hiroshige, M., Hauske, J. R., Zhou, P., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4567.
81. Reardon, P., Metts, S., Crittendon, C., Daugherity, P., Parsons, E. J., *Organometallics* **1995**, *14*, 3810.
82. Diminnie, J., Metts, S., Parsons, E. J., *Organometallics* **1995**, *14*, 4023.
83. Miyaura, N., Ishiyama, T., Sasaki, H., Ishikawa, M., Sato, M., Suzuki, A., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 314. For a recent review, see: Miyaura, N., Suzuki, A., *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
84. Miyaura, N., Yanagi, T., Suzuki, A., *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513.
85. Katz, H. E., *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3932.
86. Colberg, J. C., Rane, A., Vaquer, J., Soderquist, J. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6065.
87. Armstrong, R. W., Beau, J. M., Cheon, S. H., Christ, W. J., Fujioka, H., Ham, W. H., Hawkins, L. D., Jin, H., Kang, S. H., Kishi, Y., Martinelli, M. J., McWhorter, W. W., Mizuno, M., Nakata, M., Stutz, A. E., Talamas, F. X., Taniguchi, M., Tino, J. A., Ueda, K., Uenishi, J. I., White, J. B., Yonaga, M., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7525.
88. Roush, W. R., Brown, B. B., *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2162.
89. Nicolaou, K. C., Ramphal, J. Y., Palazon, J. M., Spanevello, R. A., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 587.
90. Evans, D. A., Ng, H. P., Rieger, D. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11446.
91. Ennis, D. S., McManus, J., Wood-Kaczmar, W., Richardson, J., Smith, G. E., Carstairs, A., *Org. Proc. Res. Develop.* **1999**, *3*, 248.
92. Imrie, C., Loubser, C., Engelbrecht, P., McCleland, C. W., *J. Chem. Soc., Perkin 1*, **1999**, 2513.
93. Taylor, P. N., O'Connell, M. J., McNeill, L. A., Hall, M. J., Aplin, R. T., Anderson, H. L., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3456.
94. Stanier, C. A., O'Connell, M. J., Anderson, H. L., Clegg, W., *Chem. Commun.* **2001**, 493.
95. Western, E. C., Daft, J. R., Johnson, E. M. II, Gannett, P. M., Shaughnessy, K. H., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6767.
96. Occhiato, E. G., Trabocchi, A., Guarna, A., *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1241.
97. Gong, Y., Pauls, H. W., *Synlett* **2000**, 829.
98. Havelkova, M., Dvorak, D., Hocek, M., *Synthesis* **2001**, 1704.

99. Occhiato, E. G., Trabocchi, A., Guarna, A., *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2459.
100. Hesse, S., Kirsch, G., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1213; Zhu, Q., Wu, J., Fathi, R., Yang, Z., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3333.
101. Morin Deveau, A., Macdonald, T. L., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 803.
102. Uozumi, Y., Nakai, Y., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2997.
103. Casalnuovo, A. L., Calabrese, J. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4324.
104. Genet, J. P., Linquist, A., Blard, E., Mouries, V., Savignac, M., Vaultier, M., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1443.
105. Bumagin, N. A., Bykov, V. V., *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14437.
106. Blettner, C. G., Koenig, W. A., Stenzel, W., Schotten, T., *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3885.
107. Hesse, S., Kirsch, G., *Synthesis* **2001**, 755.
108. Miao, W., Chan, T.-H., *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5003.
109. Li, Y., Hong, X. M., Collard, D. M., El-Sayed, M. A., *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2385.
110. Li, Y., El-Sayed, M. A., *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 8938.
111. Sakurai, H., Hirao, T., Negishi, Y., Tsunakawa, H., Tsukuda, T., *Trans. Mater. Res. Soc. Jap.* **2002**, *27*, 185.
112. Lawson Daku, K. M., Newton, R. F., Pearce, S. P., Vile, J., Williams, J. M. J., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5095.
113. Bulut, H., Artok, L., Yilmazu, S., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *44*, 289.
114. Hapiot, F., Lyskawa, J., Bricout, H., Tilloy, S., Monflier, E., *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 83.
115. Shaughnessy, K. H., Booth, R. S., *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2757; Moore, L. R., Shaughnessy, K. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 225.
116. Parisot, S., Kolodziuk, R., Goux-Henry, C., Iourtchenko, A., Sinou, D., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7397.
117. Venkatraman, S., Li, C.-J., *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1133; Venkatraman, S., Huang, T. S., Li, C.-J., *Adv. Syn. Catal.* **2002**, *344*, 399. See also Molander, G. A., Biolatto, B., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1867; Sakurai, H., Tsukuda, T., Hirao, T., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2721; Arcadi, A., Cerichelli, G., Chiarini, M., Correa, M., Zorzan, D., *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4080; Friesen, R. W., Trimble, L. A., *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 206; Bedford, R. B., Blake, M. E., Butts, C. P., Holder, D., *Chem. Commun.* **2003**, 466.
118. Botella, L., Najera, C., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 179.
119. Colacot, T. J., Gore, E. S., Kuber, A., *Organometallics* **2002**, *21*, 3301.
120. Baleizao, C., Corma, A., Garcia, H., Leyva, A., *Chem. Commun.* **2003**, 606.
121. Zhao, Y., Zhou, Y., Ma, D., Liu, J., Li, L., Zhang, T. Y., Zhang, H.,

Org. Biomol. Chem. **2003**, *1*, 1643; Byun, J.-W., Lee, Y.-S., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1837.

122. Leadbeater, N. E., Marco, M., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2973; Leadbeater, N. E., Marco, M., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 888; Bai, L., Wang, J.-X., Zhang, Y., *Green Chemistry* **2003**, *5*, 615.
123. Leadbeater, N. E., Marco, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1407; Leadbeater, N. E., Marco, M., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5660.
124. For a review, see: Li, C.-J., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4856.
125. Arvela, R. K., Leadbeater, N. E., Sangi, M. S., Williams, V. A., Granados, P., Singer, R. D., *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 161.
126. For reviews, see: Stille, J. K., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508.
127. Tueting, D. R., Echavarren, A. M., Stille, J. K., *Tetrahedron* **1989**, *45*, 979.
128. Zhang, H. C., Daves, G. D. Jr., *Organometallics* **1993**, *12*, 1499.
129. Rai, R., Aubrecht, K. B., Collum, D. B., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3111.
130. Bumagin, N. A., Sukhomlinova, L. I., Tolstaya, T. P., Beletskaya, I. P., *Russ. J. Org. Chem.* **1994**, *30*, 1605.
131. Maleczka, R.E. Jr., Gallagher, W. P., Terstiege, I., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 384; Gallagher, W. P., Terstiege, I., Maleczka, R. E. Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3194.
132. Wolf, C., Lerebours, R., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7551.
133. Venkatraman, S., Li, C.-J., *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1133; Venkatraman, S., Huang, T. S., Li, C.-J., *Adv. Syn. Catal.* **2002**, *344*, 399.
134. Roshchin, A. I., Bumagin, N. A., Beletskaya, I. P., *Doklady Chem.* **1994**, *334*, 47.
135. Huang, T. S., Li, C.-J., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 403.
136. Bergstrom, D. E., Ruth, J. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1587; Ruth, J.L., Bergstrom, D. E., *J. Org. Chem,* **1978**, *43*, 2870.
137. Bigge, C. F., Kalaritis, P., Deck, J. R., Mertes, M. P., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2033; Bigge, C. F., Kalaritis, P., Mertes, M. P., *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1653.
138. Langer, P. R., Waldrop, A. A., Ward, D. C., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1981**, *78*, 6633.

第7章　芳香化合物

7.1　概　　述

芳香化合物的表面在水中的相互缔合对生物聚合物（如肽和DNA）的折叠和络合行为起着重要作用。这样的缔合作用对主/客体化学中的分子识别研究、材料科学中的自组装研究和有机反应中的区域和立体化学控制也很重要。芳香堆积（aromatic stacking）是描述此类缔合作用的通用术语。对自互补的DNA双链分子（5′-dXCGCGCG)$_2$（其中X是未配对的天然或非天然的脱氧核苷），进行热力学测量可被用来研究在DNA序列中稳定水相芳香堆积的力。已经发现，在稳定堆积作用方面，疏水效应要大于其他的效应（如静电效应、色散力等）[1]。在天然的DNA中，相互平行的芳香基团（如在核酸中）之间的主要吸引力是相邻环的原子上部分电荷之间的相互作用，而不是色散力或经典的疏水效应[2]。通过构象分析、分子动力学模拟、平均力位能（potential of mean force，PMF）以及自由能扰动（free energy perturbation，FEP）计算，结合模型化合物的NMR研究，可以设定水中芳香堆积作用的驱动力是疏水效应。在水中，室温下，(2,2)-双(吲哚-1-基-甲基)乙酸钠的热力学最稳定的构象被命名为T形堆积构象(a)和非堆积构象(b)，构象(b)与构象(a)处于快速的平衡中，而T形堆积构象占的比例大（图7.1）[3]。

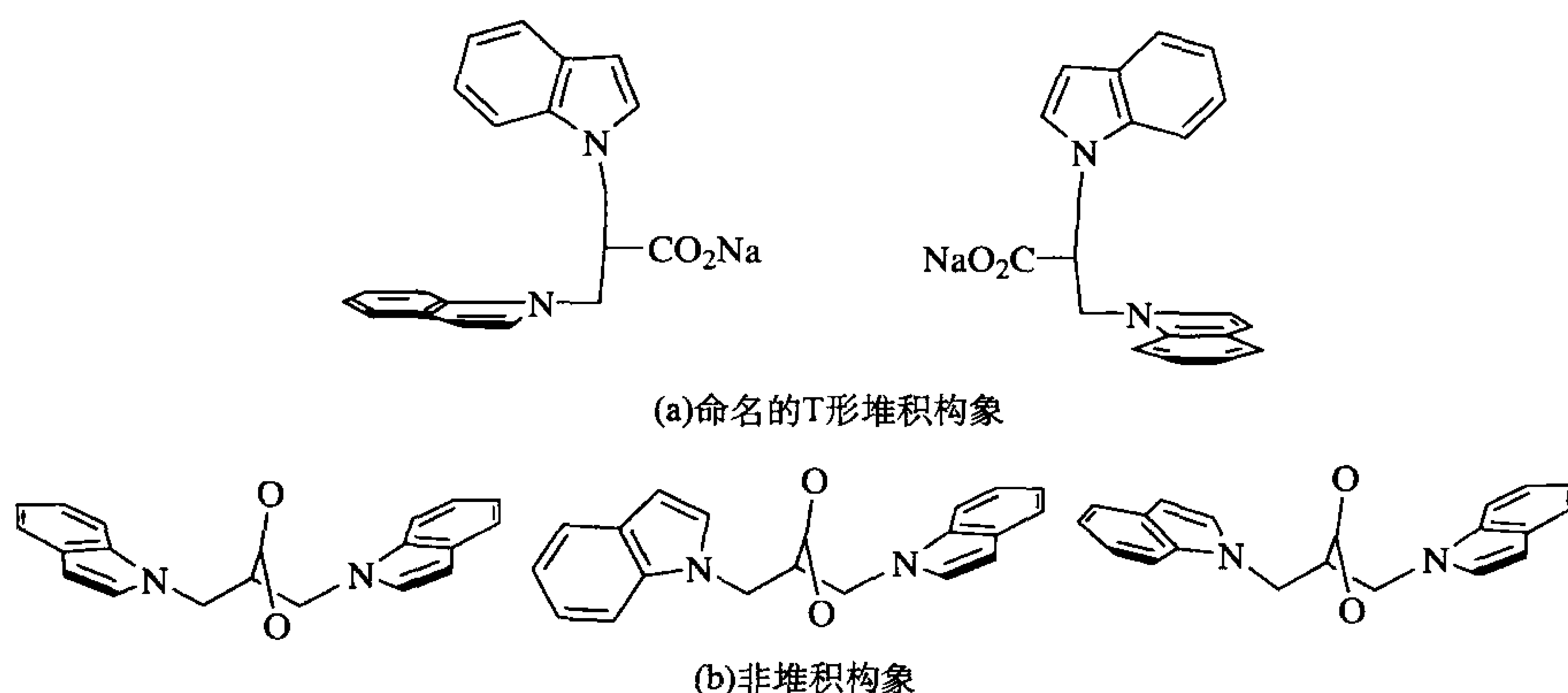


图7.1　根据计算，室温下水中(2,2)-双(吲哚-1-基-甲基)乙酸钠的热力学最稳定的构象

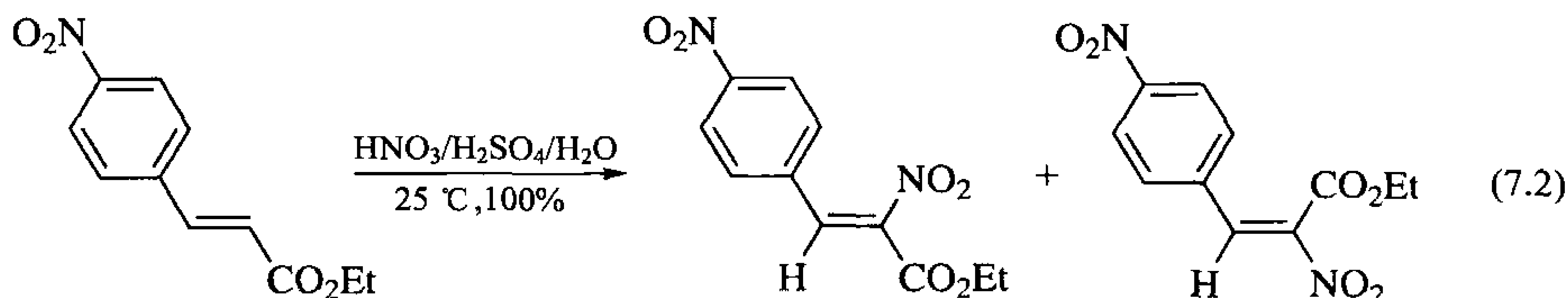
7.2 取代反应

7.2.1 亲电取代反应

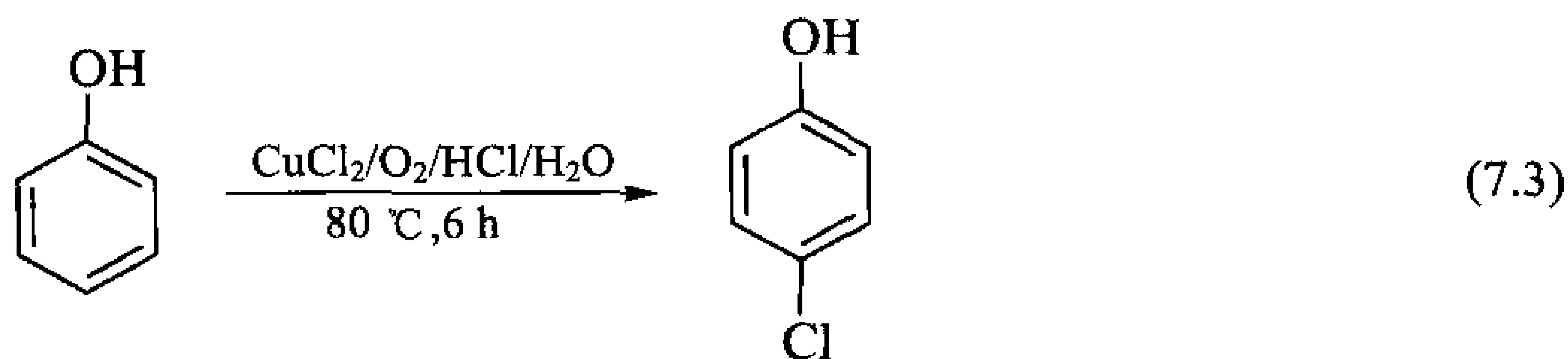
芳香化合物的亲电取代反应是一类经典的有机反应。这类反应中，芳香环上的氢原子通过卤化、硝化、磺化和 Friedel-Crafts 类型的反应被其他原子（或基团）所取代。增加芳香环上的电子密度有利于这类反应。这类亲电芳香取代反应中有许多能在水介质中进行。但是，水相反应的反应活性，除了个别的例子外，一般来说都比在无水条件下的低。例如，在水中，20 ℃下，pH 的范围为 2.5～7.5，离子强度为 0.1 mol/L 的条件下，烷基芳香化合物能与次氯酸和次溴酸、氯的一氧化物、次溴酸离子、氯、溴和溴的氯化物进行卤化反应[4]。简便的溴化反应能在溴化锌的浓溶液中进行（水中含 60%～80%质量分数的 $ZnBr_2$）（反应式 7.1）[5]。在此溶液中，所有的水分子都与金属中心相键合。这可设想为，浓水溶液的行为与无水介质的行为相似，Br—Br 键的极化增加了分子溴的活性。在浓的硫酸水溶液中，肉桂酸和其他苯乙烯衍生物被 HNO_3 硝化（反应式 7.2）[6]。另外，富电子的酚和苯胺化合物[7]在水中更易进行亲电取代反应。在水溶液中，酚被 $CuCl_2$ 氯化（反应式 7.3）[8]。氯化铝、氯化铬和氯化氧钒以及 HCl 能大大加速该反应。在水溶液中，碘与苯酚反应生成 2,4,6-三碘苯酚（反应式 7.4）[9]。4-亚硝基苯酚是制备药物和染料的有用的中间体，它可经苯酚与氢氧化钠和亚硝酸钠的水中反应高产率和选择性地合成[10]。苯酚、苯甲醚、苯胺和 N,N-二甲基苯胺在重水和氘氧化钠的溶液中，400 ℃和 200 bar 压力下的反应表明，氘代反应在邻/对位发生，这是亲电取代反应的特点[11]。



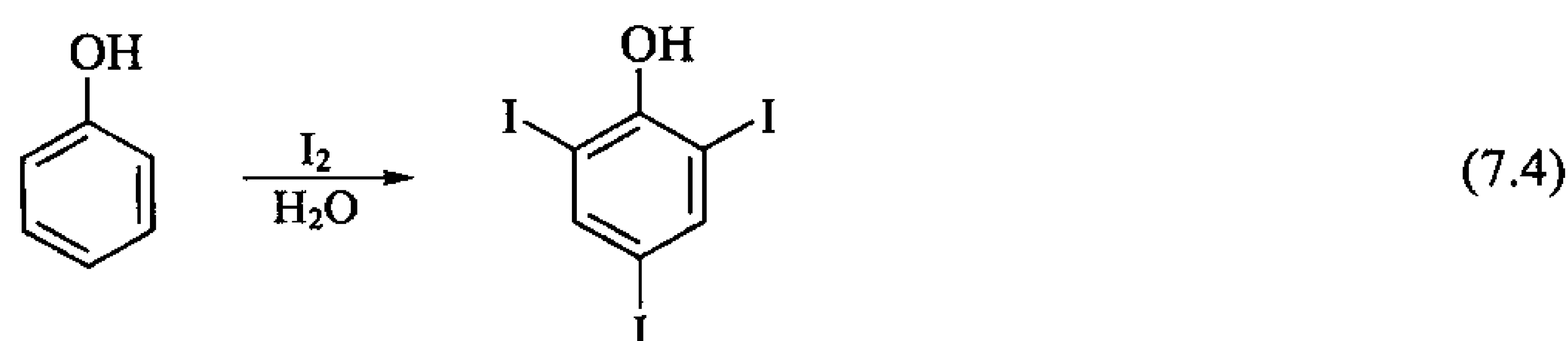
(7.1)



(7.2)



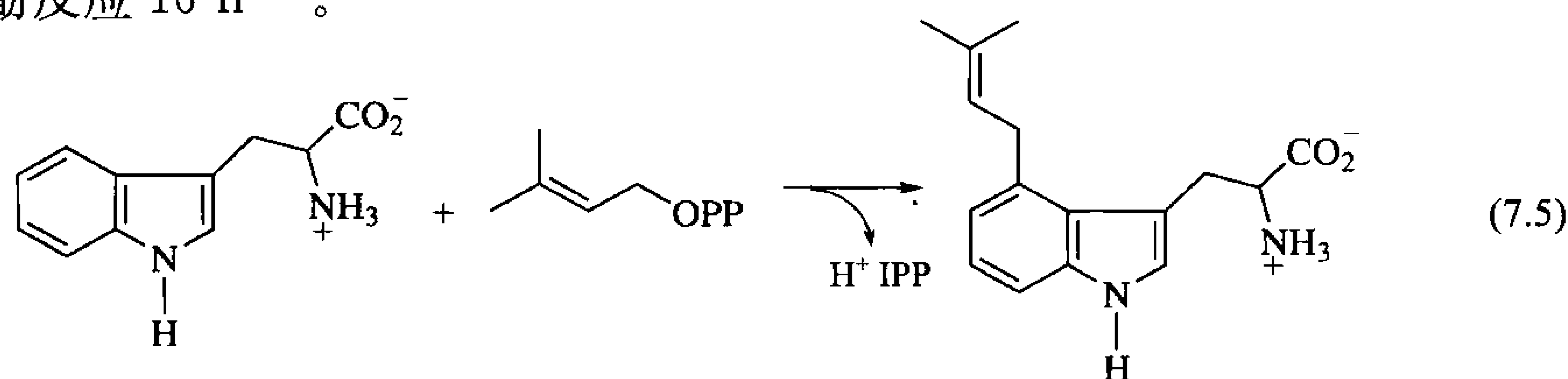
(7.3)



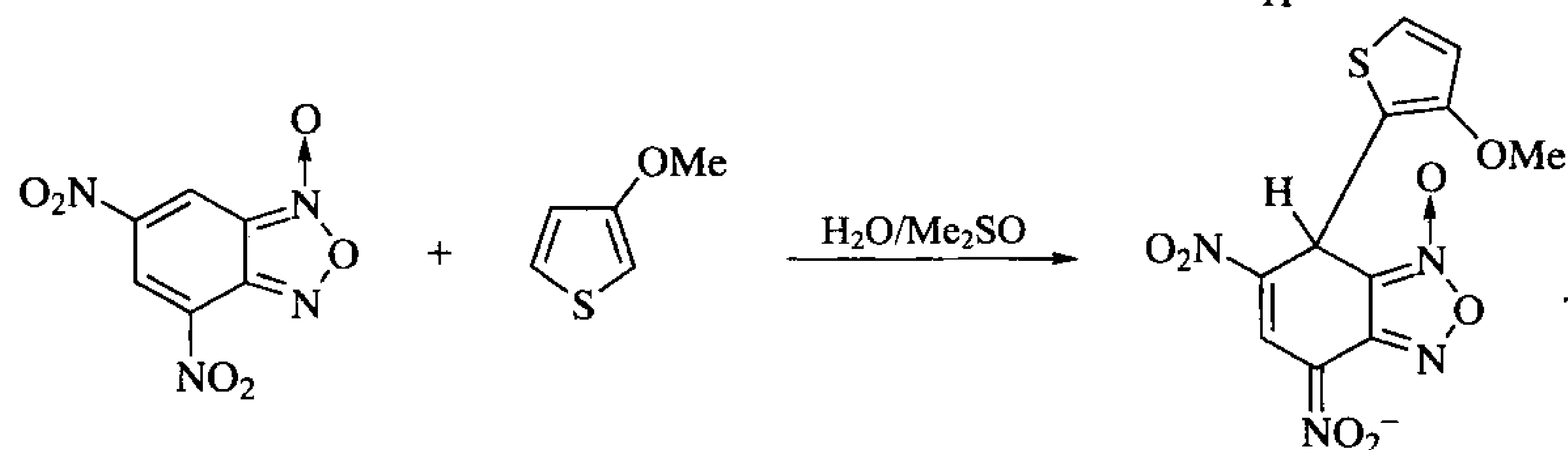
(7.4)

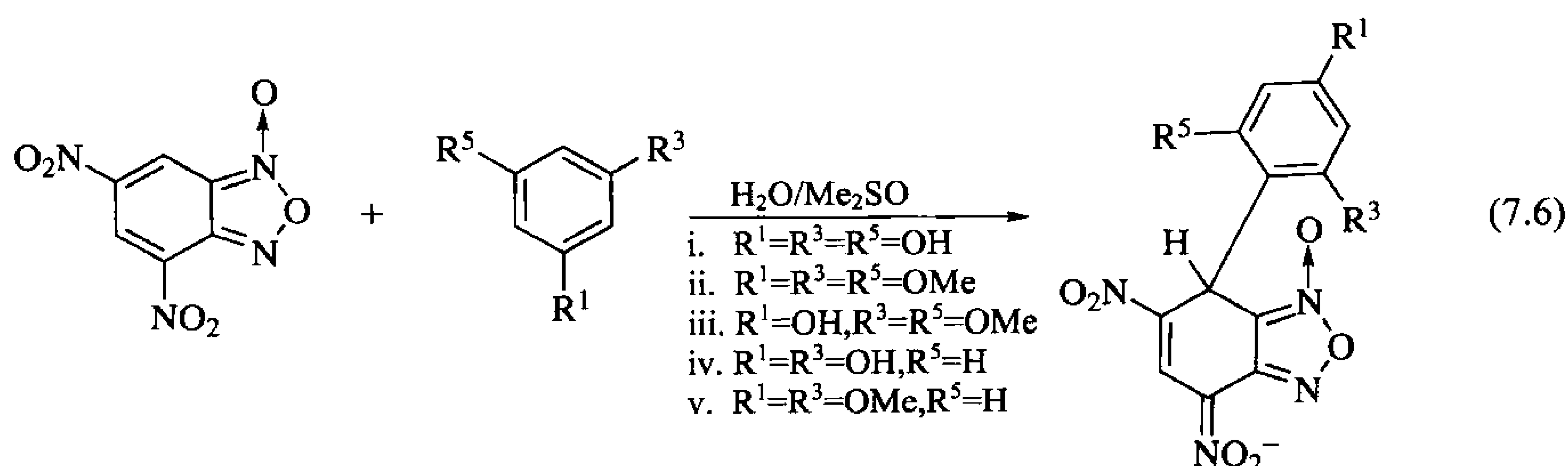
7.2.2　Friedel-Crafts 形成 C—C 键的反应

就芳香化合物而言，这类亲电反应是最普通的反应类型。通过芳香氢的亲电取代形成碳-碳键的反应能在水相条件下进行。最著名的例子就是 Friedel-Crafts 类型反应。各种吲哚衍生物与等物质的量的 3%甲醛水溶液和 33%二甲胺水溶液在 96%乙醇中 70～75 ℃下反应 10 min 给出 Mannich 类型反应的产物[12]。呋喃、二甲基呋喃和糠醇在两相和三相体系中与甲醛水溶液反应，在有阳离子交换树脂（以它们的 H^+形式或可溶酸的形式）存在时，给出羟甲基化产物[13]。反应取决于底物的反应活性，催化剂的酸性和亲脂性都对羟甲基化反应起作用。已有报道，在异戊二烯基转移反应（prenyl-transfer reaction）中存在酶催化的亲电芳香取代反应（反应式 7.5）[14]。在 H_2O/Me_2SO 混合物中可进行杂芳香化合物与超亲电的 4,6-二硝基苯并（*N*-氧化噁二唑）（dinitrobenzofuroxan，DNBF）的取代反应（反应式 7.6）[15]。从乙二醛和酚合成 2(3*H*)-苯并呋喃酮的反应能在以下条件下顺利进行：40% 乙二醛水溶液和 38% HCl 的 AcOH 溶液，在 106 ℃下与酚或萘酚反应 16 h[16]。

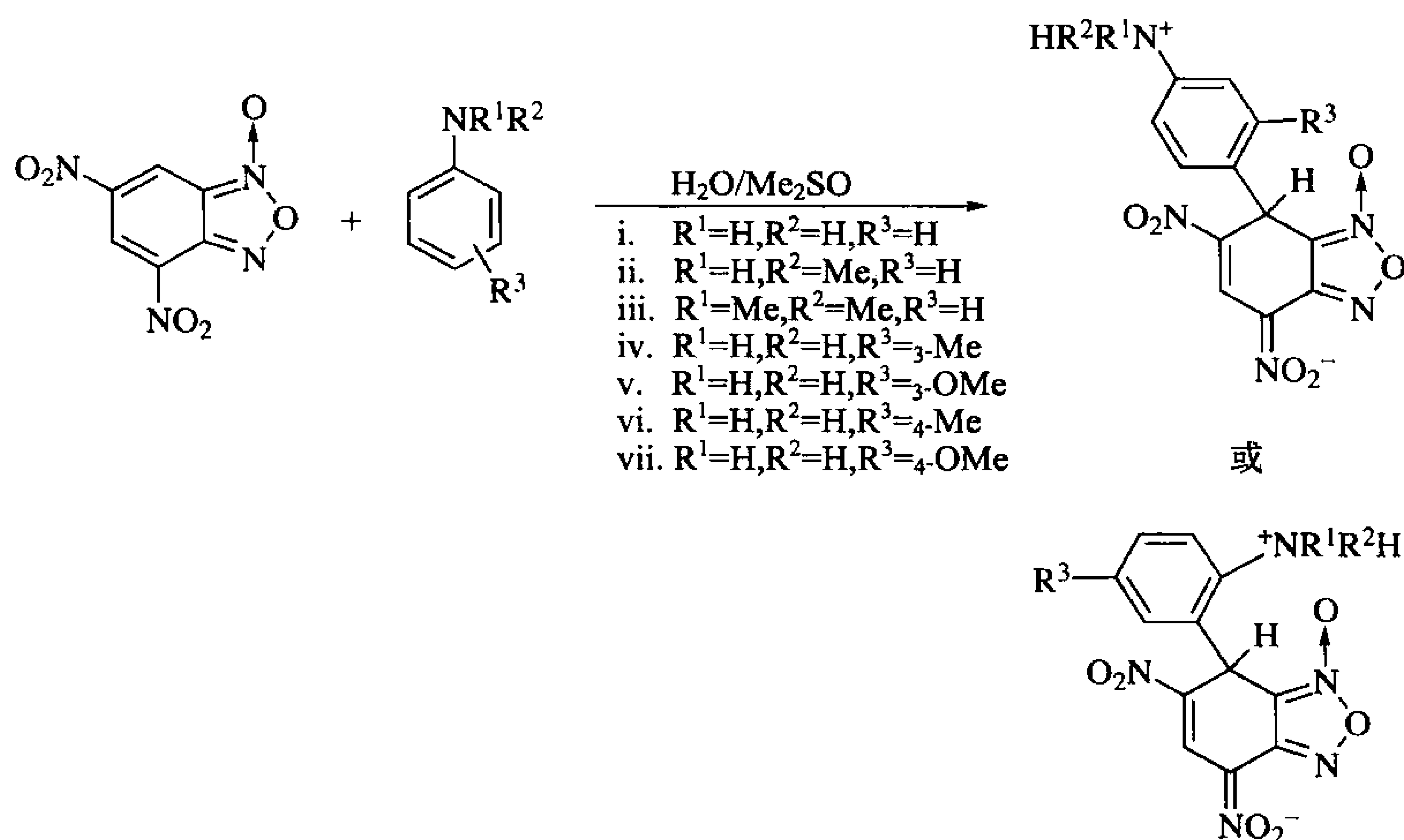


(7.5)

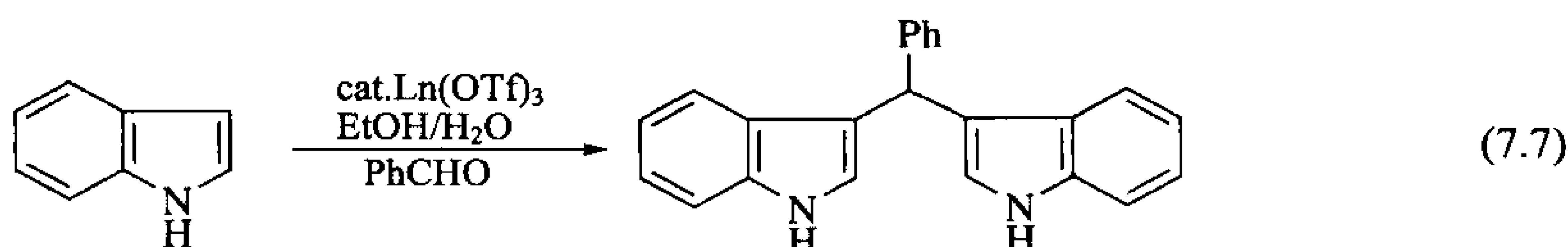




(7.6)

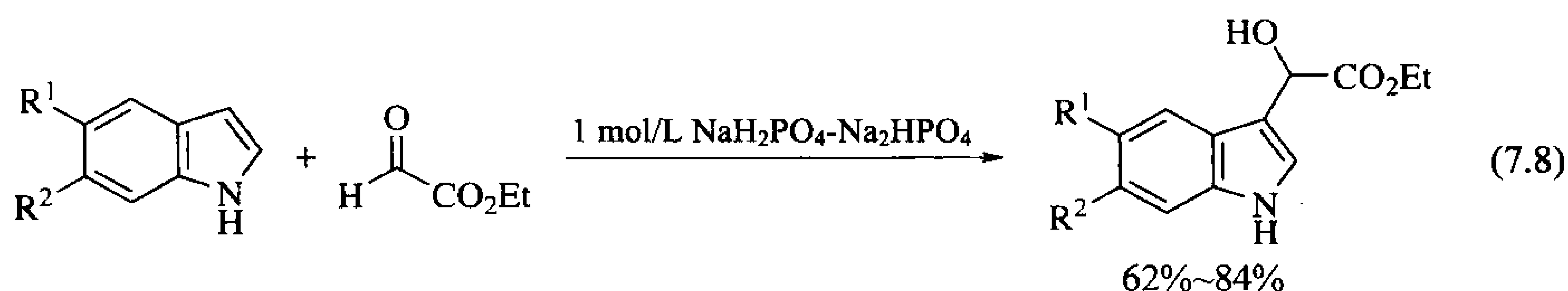


三氟甲磺酸镧系化合物可替代 Brönsted 酸催化吲哚与苯甲醛的反应（反应式 7.7）。从产物的产率和产物分离的难易看，乙醇/水体系都是最佳的选择。采用有机溶剂，如氯仿，将导致氧化反应副产物的生成[17]。



(7.7)

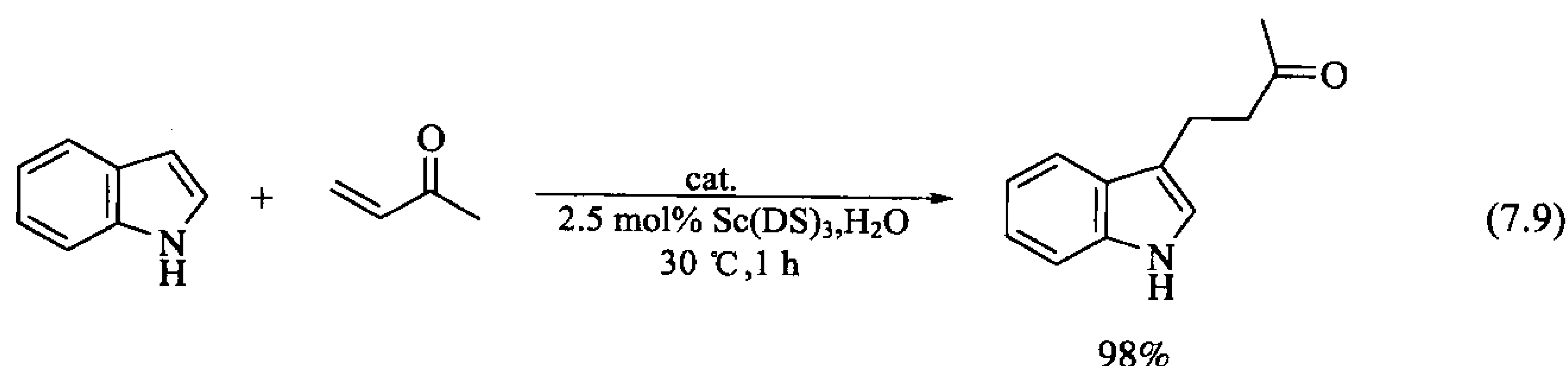
在各种水溶液中，N-甲基吲哚和 N-甲基吡咯与 $OCHCO_2Et$ 进行 Friedel-Crafts 反应生成取代的吲哚和吡咯，而不必采用任何金属催化剂（反应式 7.8）[18]。

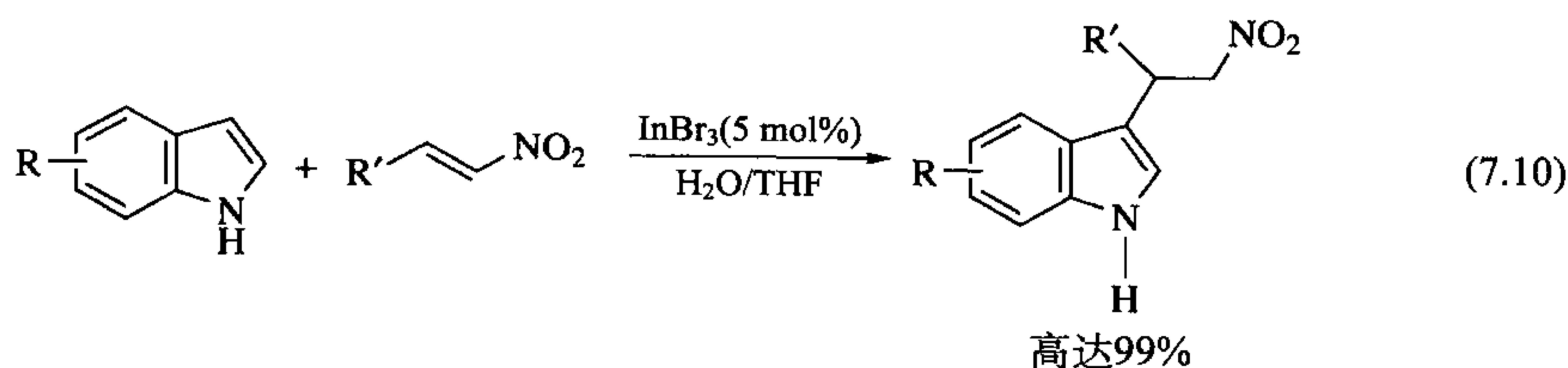


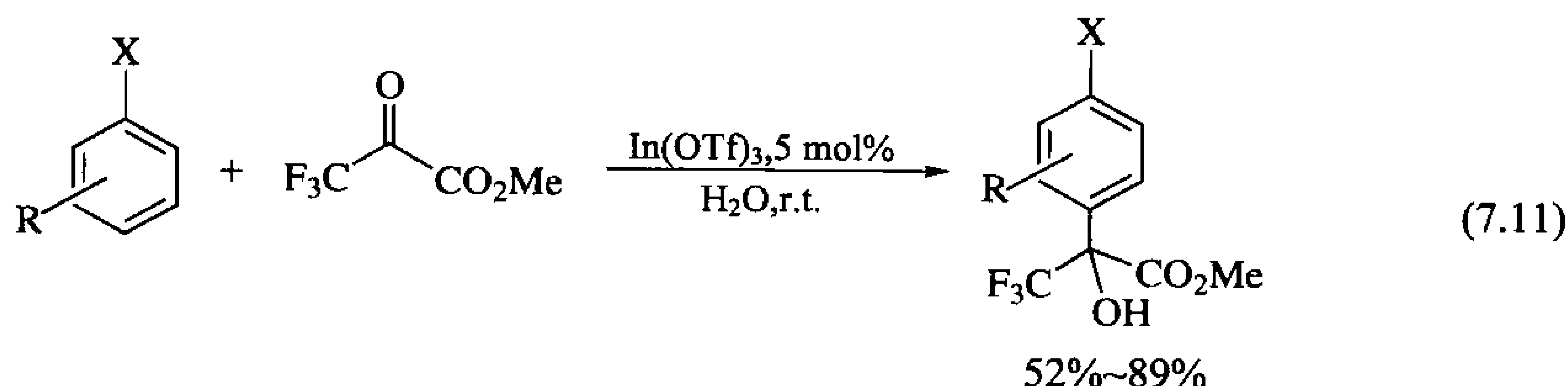
(7.8)

三(三氟甲磺酸)铋 [$Bi(OTf)_3$] 和 $BiCl_3$ 对活化的和非活化的苯衍生物（如氟代苯）的 Friedel-Crafts 乙酰化反应都是有效的催化剂[19]。三氟甲磺酸镓(Ⅲ)对乙醇中的 Friedel-Crafts 烷基化和乙酰化反应是有效的，同时，对水也是相容的[20]。该试剂能溶于水，且催化效能比以前报道的三氟甲磺酸金属化合物 $M(OTf)_3$（M = Al，Ga，Ln 或 Sc）要高很多。三(十二烷基磺酸)钪是一类 Lewis 酸与表面活性相结合的催化剂，它能催化水中吲哚对缺电子烯烃的共轭加成反应（反应式 7.9）[21]。采用催化量的三溴化铟（5 mol%），吲哚对硝基烯烃的 1,4-共轭加成反应能在水介质中进行（反应式 7.10）[22]。三溴化铟能重复使用

数次而保持相同的活性。三氟甲磺酸稀土金属化合物，如 $Sc(OTf)_3$，$Yb(OTf)_3$ 和 $Sm(OTf)_3$ 都能作为芳烃与盐酸和三噁烷（trioxane）进行氯甲基化反应的高效催化剂[23]。在有机溶剂和水的非均相条件下，即使底物在水溶液中的浓度小于1%～5%，以上催化剂仍有足够的活性。催化反应后，三氟甲磺酸盐在水相，而有机产物很容易和催化剂分离。在水溶液中的催化剂能被回收，再次被用于同一反应而活性没有明显的降低。首先形成了氯甲基化的三氟甲磺酸盐络合物，然后，该络合物对芳烃化合物亲电加成反应进行催化。$In(OTf)_3$ 催化的水中芳香化合物与三氟丙酮酸甲酯的 Friedel-Crafts 反应生成多种 α-羟基酯（反应式 7.11）[24]。

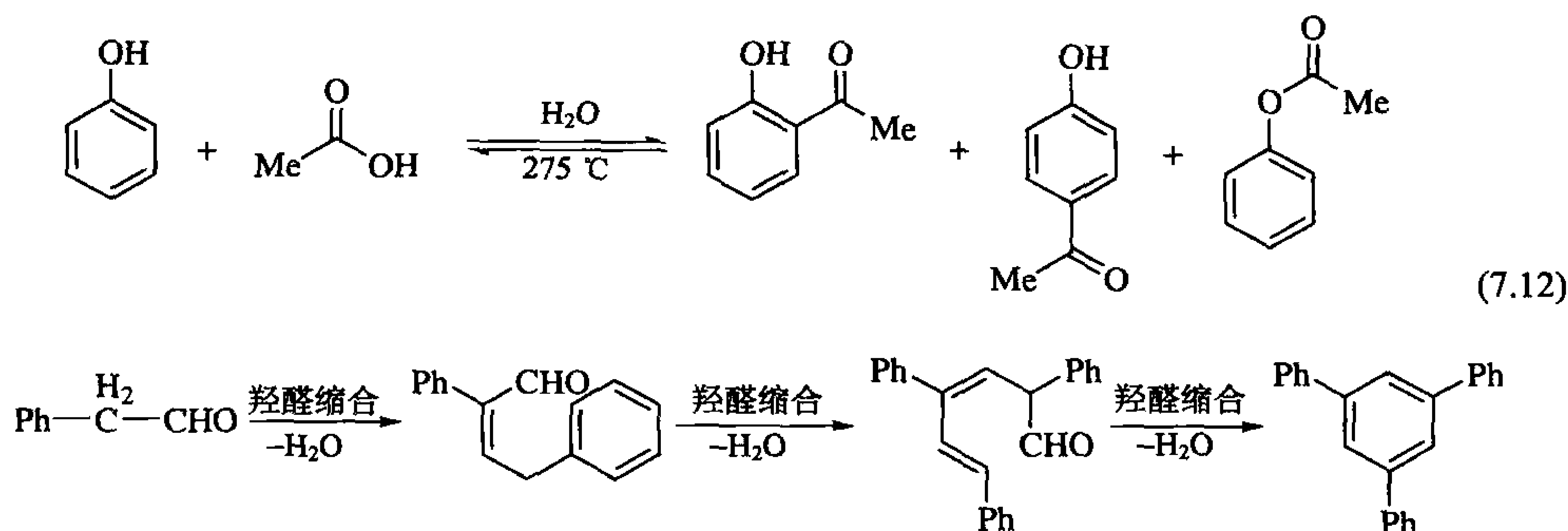




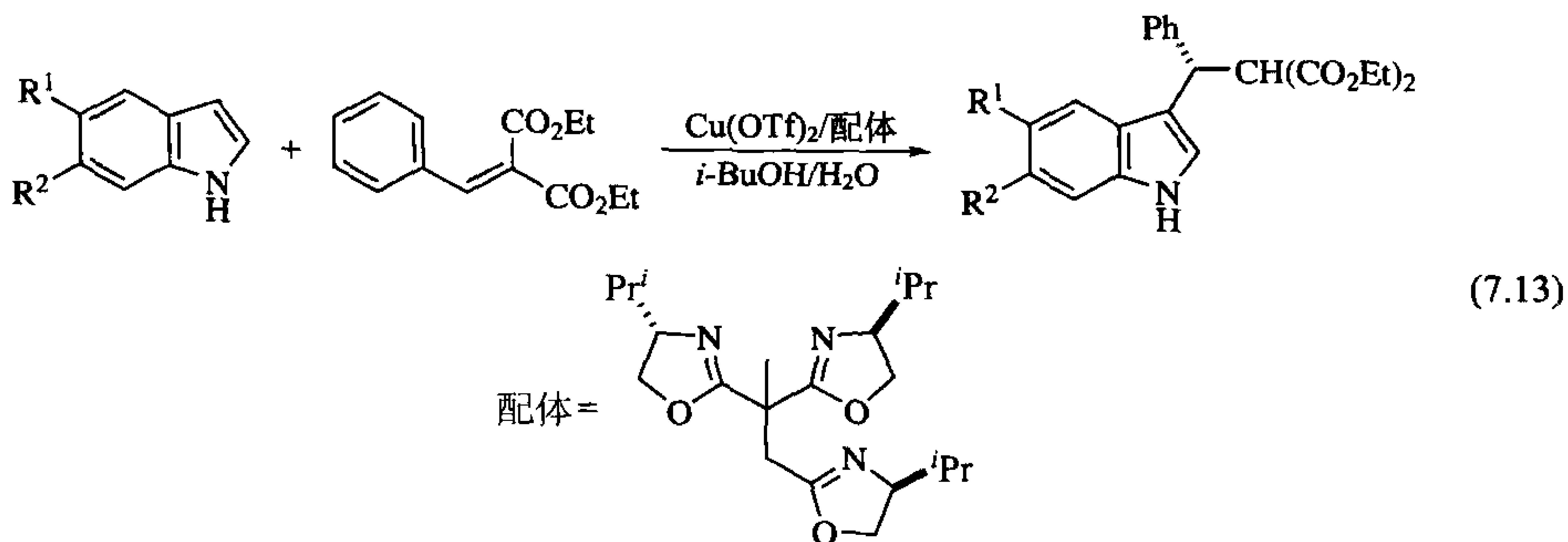


水相 Friedel-Crafts 反应也被应用于聚合物的合成。已研究了酸催化的苄醇与单体芴和聚芴中氟官能团的聚合反应，反应在水相和有机相中都可进行[25]。聚合反应产物表明生成了苄基阳离子，并参与亲电芳香取代反应。在水中不溶的 Kraft 松树木质素经水酸处理后也发生类似的反应。苯乙烯和 4-(4-异丙苯基) 酚的 Friedel-Crafts 反应产物与环氧乙烷的加成物作为乳化剂使双酚 A 型环氧树脂在水介质中很容易被乳化[26]。采用六甲基四胺/溴络合物，吲哚与各种醛和酮的亲电取代反应能在水中顺利进行，以高产率给出相应的双吲哚基甲烷[27]。InF_3 催化的吲哚与醛和酮的亲电取代反应也能在水中进行[28]。有关酶催化的 Friedel-Crafts 类型的亲电取代反应已有报道[29]。

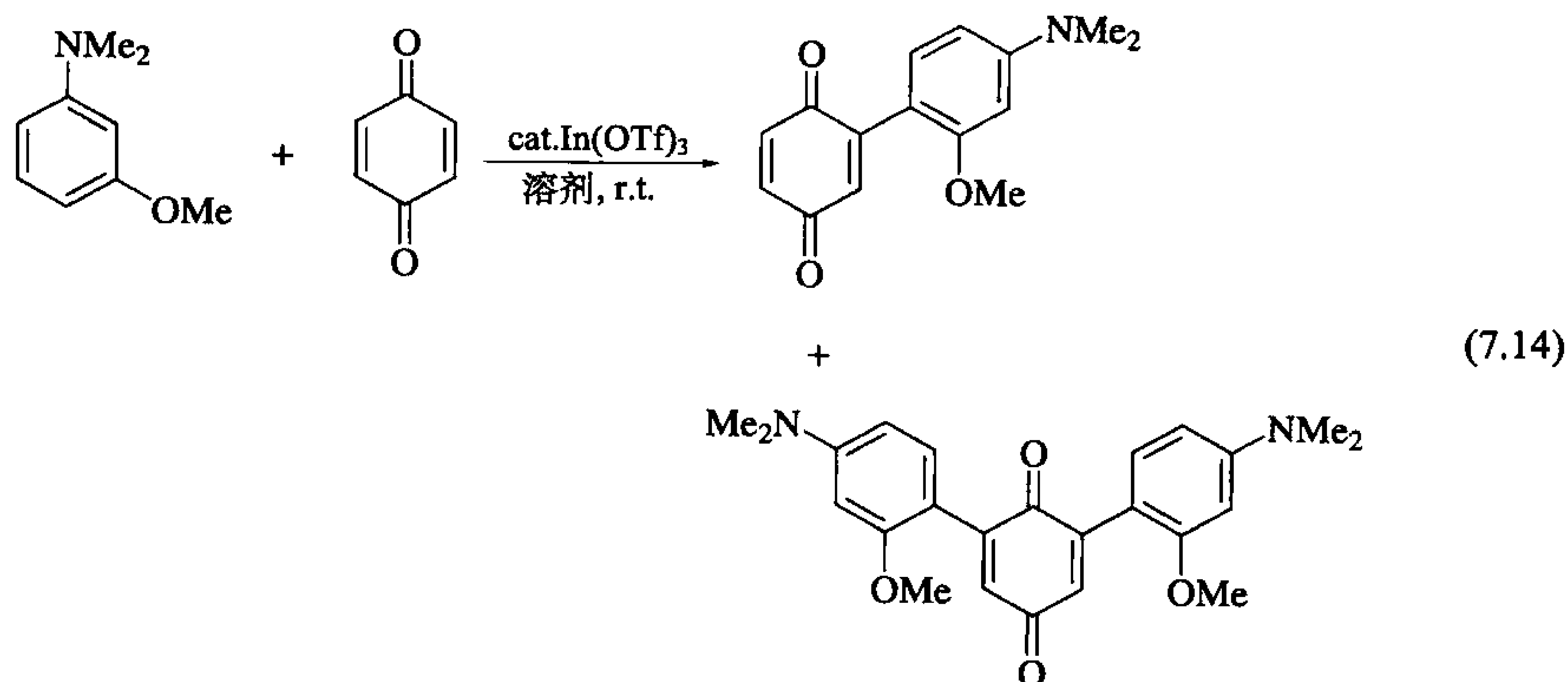
近临界水被用作各种形成 C—C 键的反应，包括 Friedel-Crafts 烷基化和酰基化反应的介质（反应式 7.12）[30]。在这些反应中，近临界水溶解有机物，并作为氢离子和氢氧离子的来源，从而，替代了通常采用的有害溶剂和催化剂，而这些有害的溶剂和催化剂往往需要进一步的中和和处置。



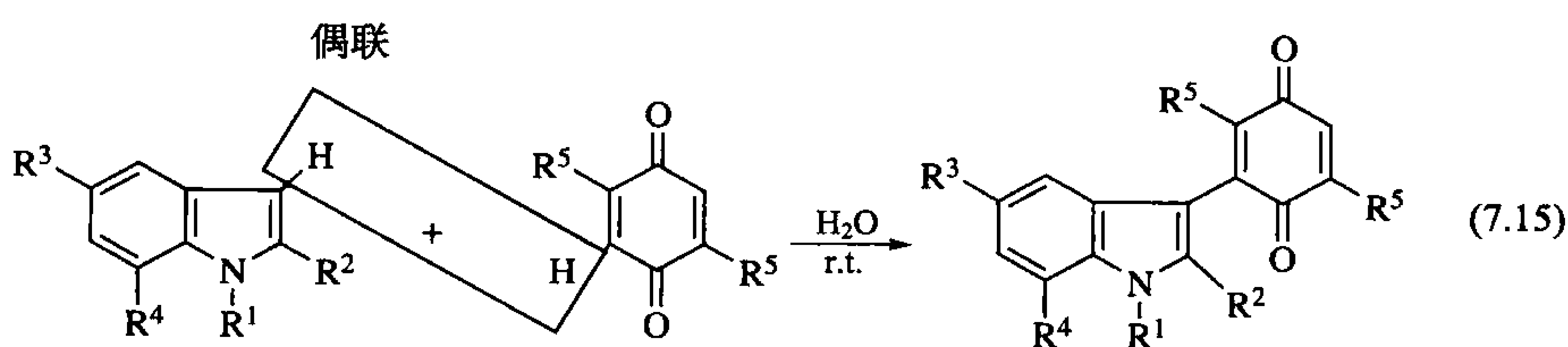
现已证明假 C_3 对称的三噁唑啉铜(Ⅱ)络合物是吲哚与亚烷基丙二酸酯进行 Friedel-Crafts 烷基化反应的优良催化剂（反应式 7.13）。考察了手性催化剂三噁唑啉/$Cu(OTf)_2$ 对水的相容性，发现，在异丁醇中加入直到 200 当量（与催化剂相比）的水，对反应的对映选择性没有影响，却减慢了反应[31]。



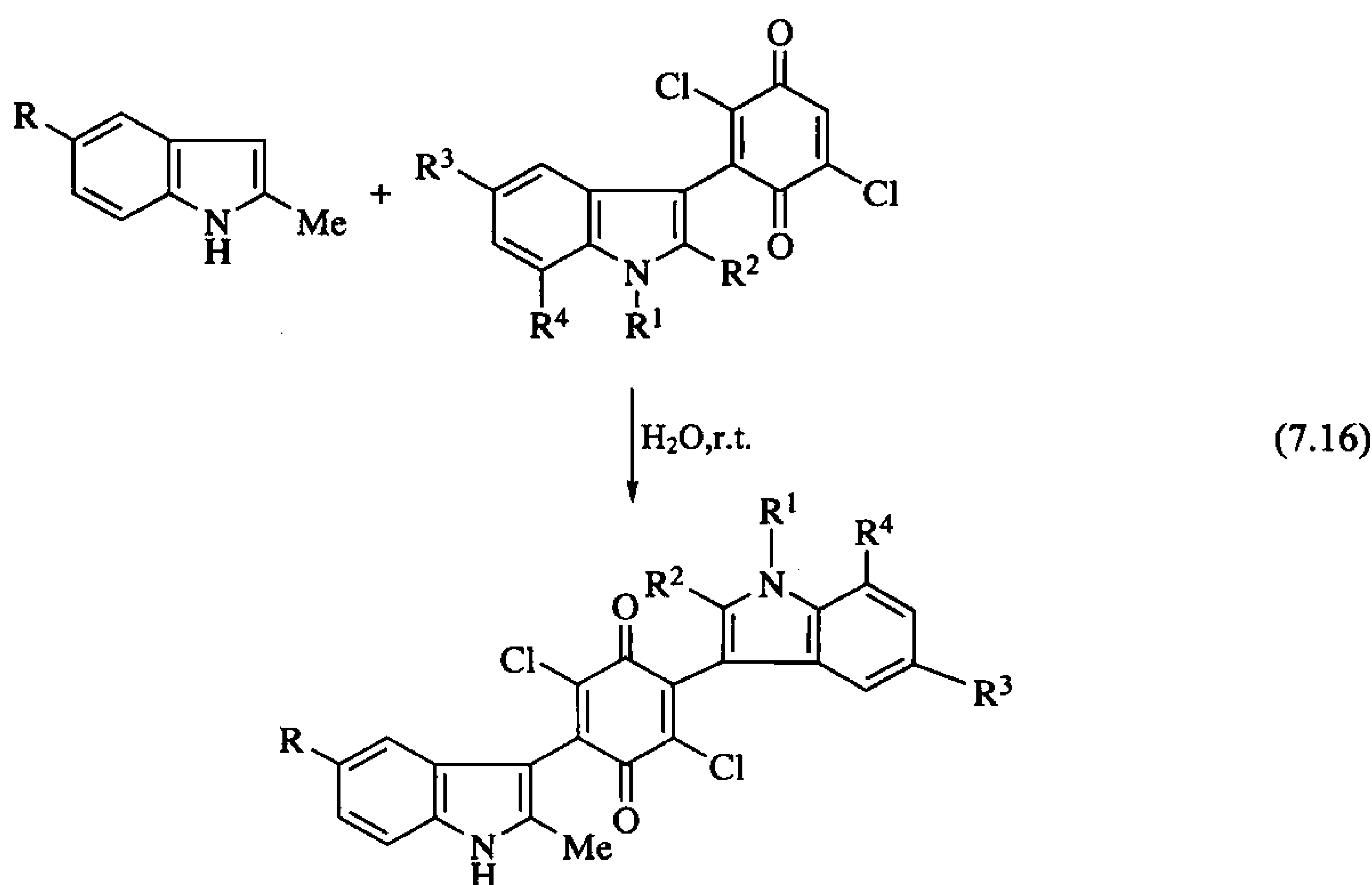
取代的 1,4-苯醌衍生物广泛存在于自然界中，有各种重要的生物活性。$In(OTf)_3$ 催化的水中芳香化合物对 1,4-苯醌的共轭加成，紧接后续的原位脱氢反应生成芳基取代的苯醌化合物（反应式 7.14）[32]。不加任何催化剂、有机共溶剂或添加剂，吲哚与 1,4-苯醌的高效直接偶联被发展成“水表面（on water）”反应（反应式 7.15）[33]。采用“水表面”的反应条件，可以最佳的产率生成相应的产物，也只有在此条件下才能给出双偶联反应产物（反应式 7.16）。



(7.14)



(7.15)



(7.16)

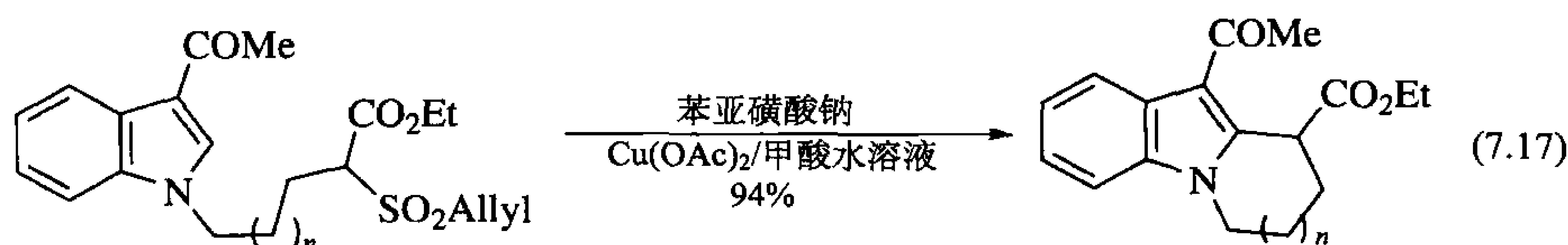
在碱性条件下，酚的 Friedel-Crafts 类型反应也是可行的。酚与醛的水相碱缩合反应生成酚醛树脂[34]。酚与乙醛酸水溶液在碱性溶液中缩合成 4-羟基苯乙酸。用四烷基氢氧化铵代替氢氧化钠能增加缩合反应的对位选择性[35]。在氮气气氛下有水/氢氧化钾存在时，酚与 $C_{60}Cl_6$ 的反应可被碱催化，以此反应合成了苯并[b]呋喃-[60]-富勒烯和苯并[b]呋喃-[70]-富勒烯[36]。

Breslow 及其合作者发现，共溶剂，如乙醇，能增加疏水分子在水中的溶解

度，从而使关于酚氧离子与苄基氯化物亲核取代反应的研究得到了有兴趣的结果：碳烷基化反应发生在水中，而不是在非极性的有机溶剂中，然而，酚氧化合物的苯环上至少要有一个甲基取代基（邻位、间位或对位），才能观察到这个实验现象。这在第 6 章中已有论述（6.4.2 节）。

7.2.3 其他取代反应

在 80%的甲酸水溶液中，从烯丙基砜高效生成的烷基自由基能引发芳香和杂芳香化合物的环化反应，给出多环芳香和杂芳香衍生物（反应式 7.17）[37]。



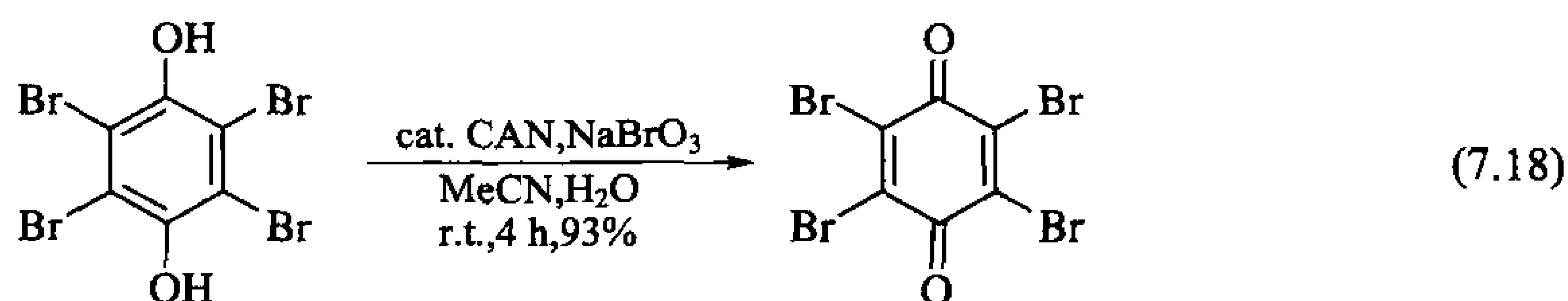
(7.17)

7.3 氧化反应

7.3.1 简单的氧化反应

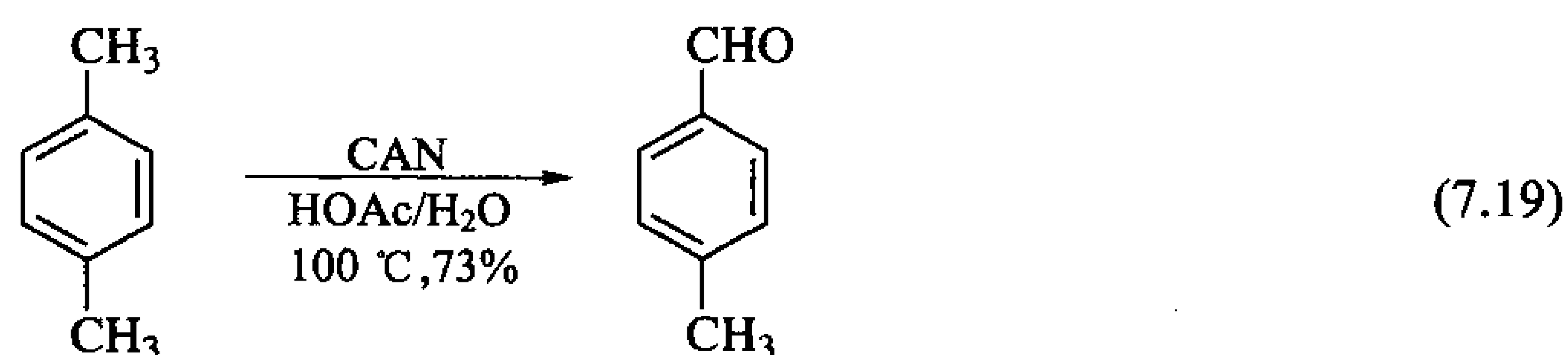
为研究生物体系中的各种转化过程（如药物的代谢）和环境保护中的诸多问题[38]，有关水环境条件下芳香环的氧化反应的研究非常重要。从环境保护的要求出发，紫外光照射下，在 H_2O_2 的水溶液中，pH 为 5.2～6.7 时，通过产生羟基自由基，苯和酚可进行光氧化分解反应[39]，有利于去除污染物。在含 NO_2^- 的水中，采用细菌突变测试方法，在 UV 照射下的多环芳烃和单取代苯化合物中能观测到诱变化合物的生成[40]。但是，没有 NO_2^- 和 NO_3^- 时，在光解反应中没有观测到产物的诱变。合成方面，酶催化的各种芳香化合物的双羟基化反应给出光活性的环己-3,5-二烯-1,2-二醇[41]。这些二醇被应用于对映选择性地合成各种天然产物，如发展前景良好的抗肿瘤药剂 pancratistain 和 7-deoxypancratistain[42]。

催化量的 Ce(Ⅳ) 试剂与外加的氧化剂（如溴酸钠）结合使用，在乙腈/水溶液中能将氢醌、二苯酚和它们的衍生物氧化到苯醌类化合物（例如反应式 7.18）[43]。

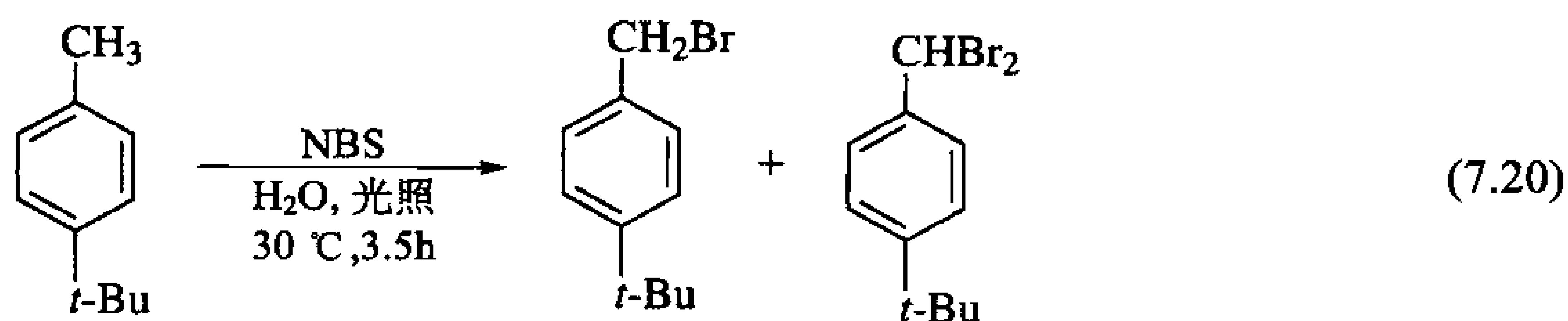


(7.18)

另一方面，也能用各种方法有效地进行烷基芳香化合物中烷基取代基的氧化反应。例如，已采用 CAN 来氧化取代甲苯到芳香醛。此时，能够实现仅对一个甲基的选择性氧化（反应式 7.19）[44]。反应通常在乙酸水溶液中进行。其他适于烷基氧化的例子包括：硝酸盐 - 多氧磷钼酸盐的氧化体系[45]以及结合采用 Co/Mn/Br^- 的空气氧化体系[46]。最近，研究表明，对于这类氧化反应，超临界和亚临界水是高效而选择性的氧化体系。在超临界水的条件下，有过渡金属催化剂参与，烷基芳香化合物能被分子氧氧化成醛、酮和酸[47]。适当控制反应条件，有可能仅停留在生成醛的阶段。已发现反应对催化剂的性质很敏感，含有 $MnBr_2$ 和 $CoBr_2$ 的催化剂可进行最清洁的反应，并得到最高的产率。其他的金属盐会引起严重的炭化或偶联反应。在超临界水（supercritical water，scH_2O）中，采用锰（Ⅱ）溴化物作为催化剂，甲基芳香化合物被空气氧化以良好的产率给出相应的羧酸，氧化反应在一个持续的时间段内以连续的形式进行[48]。各种 4-取代（Me，*t*-Bu，CO_2Et，Ac）的甲苯与 NBS 在纯水中能有效地进行苄溴化反应，在 40 W 白炽灯照射下经历引发自由基链式反应的过程（反应式 7.20）[49]。



(7.19)



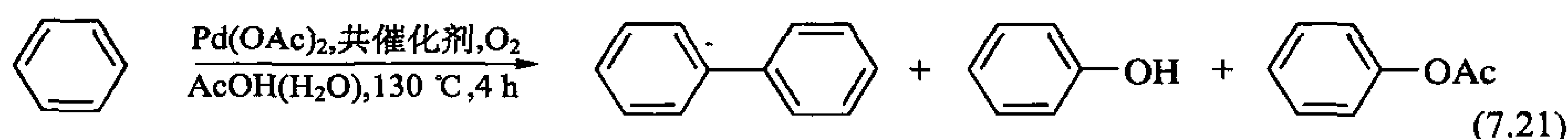
(7.20)

7.3.2 氧化偶联反应

采用酶促和化学方法进行的苯酚和苯胺的氧化聚合反应可合成聚苯酚[50]和聚苯胺[51]，这在材料研究方面是一个重要的方法。这类聚合反应常常在水介质中进行。

$Pd(OAc)_2$/钼磷酸（$H_3PMo_{12}O_{40}$）/O_2/AcOH-H_2O（2∶1）的结合使用能将苯氧化生成联苯，该氧化二聚反应具有 100%的选择性和 19%的产率，反应的条件是：在 130 ℃和 10 atm 下反应 4 h（反应式 7.21）[52]。现已发现，仅单独使用 $PdHPMo_{12}O_{40}$ 也是有效的，反应选择性地给出 95%的联苯，但反应产率较低（反应式 7.22）。通过 *p*-溴苯酚在 NaOH 水溶液中的氧化聚合反应，可以得到聚氧代-1,4-亚苯基，若以 KOH 水溶液代替 NaOH 水溶液或在更高温度下进行反应，产率会降低，相反，*p*-氯苯酚的二聚反应给出 2,7-二氯二苯并[1,4]二

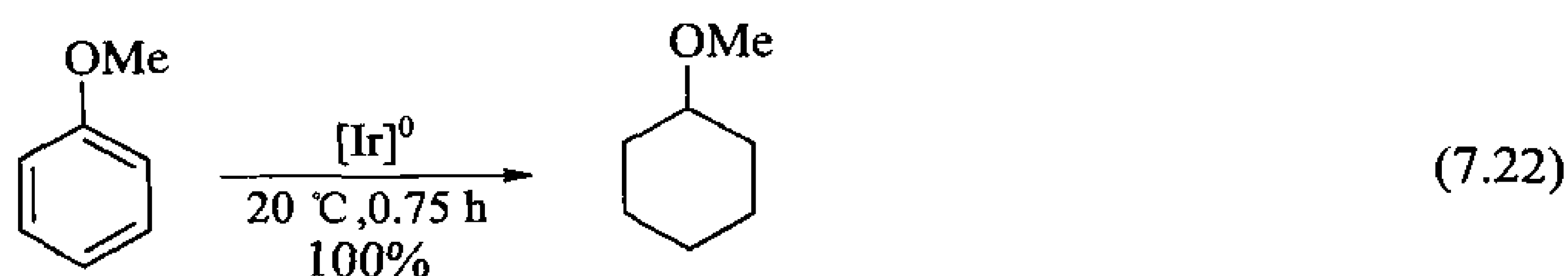
噁英[53]。



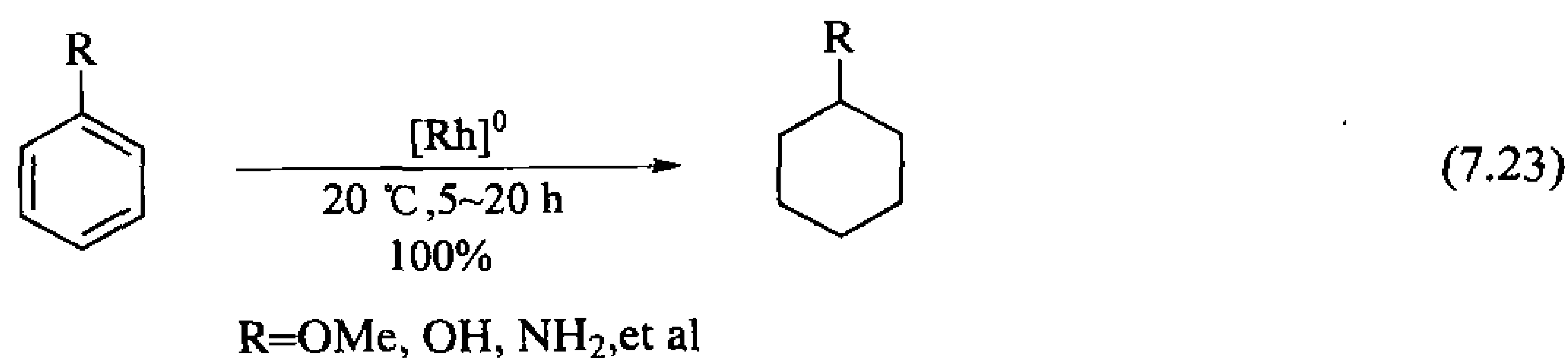
(7.21)

7.4 还原反应

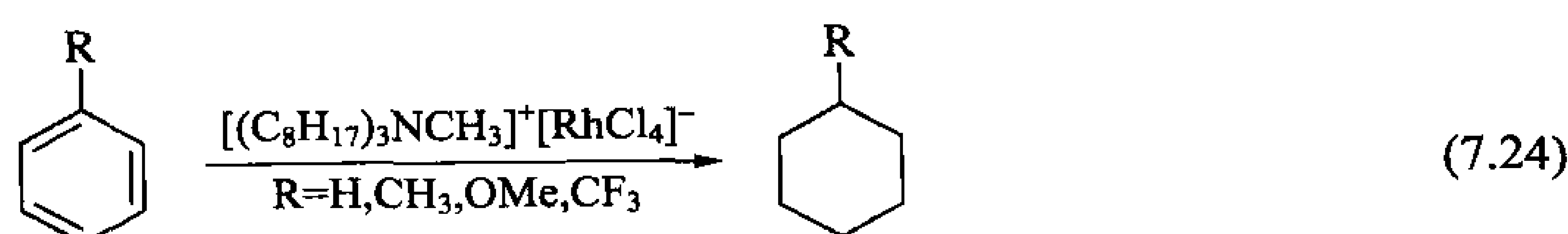
芳环的水相催化氢化反应已被应用于生物燃料工业、造纸工业和有机合成。采用不同的钌催化体系可实现 2-甲氧基-4-丙基苯酚和磨碎的木质素的芳香氢化反应[54]。对这类反应，许多过渡金属纳米粒子显示出很高的效率。例如，从 $IrCl_3$ 和 *N*,*N*-二甲基-*N*-十六烷基-*N*-(2-羟基乙基)氯化铵盐表面活性剂得到铱纳米粒子，它的水悬浮液在催化各种芳香衍生物的氢化反应中显示出高效的活性，反应在温和条件下两相介质中进行（反应式 7.22）[55]。从 $RhCl_3 \cdot 3H_2O$ 和 *N*-烷基-*N*-(2-羟基乙基)铵盐生成的铑(0)纳米粒子（2～2.5 nm）可催化芳烃衍生物的氢化反应，反应在两相条件，室温和氢气（1 atm）下进行（反应式 7.23）[56]。纳米粒子能重复使用而不失去活性。从 $RuCl_3$ 和氯化季铵盐（Aliquat 336）产生的离子对在水/有机两相介质中催化芳烃的氢化和氘化反应，反应在30 ℃/0.9 atm，表观上几乎是均相的条件下进行（反应式 7.24）[57]。已经证明，对于氢化反应，水的加入是必需的。在稀的碱水溶液中的 Raney Ni/Al 合金[58]和在水/超临界流体两相体系中的胶体催化剂也被用来催化该类氢化反应[59]。



(7.22)



(7.23)



(7.24)

参考文献

1. Guckian, K. M., Schweitzer, B. A., Ren, R. X.-F., Sheils, C. J., Tahmassebi, D. C., Kool, E. T., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2213.
2. Newcomb, L. F., Gellman, S. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4993.
3. Pang, Y.-P., Miller, J. L., Kollman, P. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1717.
4. Voudrias, E. A., Reinhard, M., *Environ. Sci. Techn.* **1988**, *22*, 1056.
5. Epstein, D. M., Meyerstein, D., *Inorg. Chem. Commun.* **2001**, *4*, 705.
6. Moodie, R. B., Schofield, K., Taylor, P. G., Baillie, P. J., *J. C. S. Perkin Trans. 2*, **1981**, 842.
7. Crampton, M. R., Rabbitt, L. C., Terrier, F., *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 639.
8. Crocker, H. P., Walser, R., *J. Chem. Soc. C.* **1970**, 1982.
9. Rosenthaler, L., Capuano, L., *Pharm. Act. Helv.* **1946**, *21*, 225.
10. Ghica, M., Harles, L. S., Angheluta, F., Rom. 1994, 3 pp. RO: 108558; B1: 19940630.
11. Hibbs, M. R., Yao, Ji., Evilia, R. F., *High Temp. Mater. Sci.* **1996**, *36*, 9.
12. Thesing, J., Binger, P., *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 1419.
13. Iovel, I., Goldberg, Y., Shymanska, M., *J. Mol. Cat.* **1989**, *57*, 91.
14. Gebler, J. C., Woodside, A. B., Poulter, C. D., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7354.
15. Kizilian, E., Terrier, F., Chatrousse, A.-P., Gzouli, K., Halle, J. C., *J. Chem. Soc. Perkin 2* **1997**, *12*, 2667; Terrier, F., Pouet, M.-J., Halle, J.-C., Kizilian, E., Buncel, E., *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, *11*, 707; Crampton, M. R., Rabbitt, L. C., Terrier, F., *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 639.
16. Layer, R. W., *J. Hetero. Chem.* **1975**, *12*, 1067.
17. Chen, D., Yu, L., Wang, P. G., *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4467.
18. Zhuang, W., Jorgensen, K. A., *Chem. Commun.* **2002**, 1336.
19. Desmurs, J. R., Labrouillere, M., Le Roux, C., Gaspard, H., Laporterie, A., Dubac, J., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8871; Repichet, S., Le Roux, C., Roques, N., Dubac, J., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2037.
20. Surya Prakash, G. K., Yan, P., Toeroek, B., Bucsi, I., Tanaka, M., Olah, G. A., *Catal. Lett.* **2003**, *85*, 1.
21. Manabe, K., Aoyama, N., Kobayashi, S., *Adv. Synth. Cat.* **2001**, *343*, 174.
22. Bandini, M., Melchiorre, P., Melloni, A., Umani-Ronchi, A., *Synthesis* **2002**, 1110.
23. Kishida, T., Yamauchi, T., Kubota, Y., Sugi, Y., *Green Chem.* **2004**, *6*, 57.
24. Ding, R., Zhang, H. B., Chen, Y. J., Liu, L., Wang, D., Li, C.-J., *Synlett.* **2004**, 555.

25. Hagaman, E. W., Lee, S. K., *Energy & Fuels* **1999**, *13*, 1006.
26. Hibino, K., Kimura, Y., *Macromol. Mat. Eng.* **2001**, *286*, 325.
27. Teimouri, M., Mivehchi, H., *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1835.
28. Bandgar, B. P., Shaikh, K. A., *J. Chem. Res.* **2004**, 34.
29. For a review, see: Retey, J., *Naturwissenschaften* **1996**, *83*, 439.
30. Eckert, C. A., Liotta, C. L., Brown, J. S., *Chem. Ind.* **2000**, 94.
31. Zhou, J., Ye, M.-C., Huang, Z.-Z., Tang, Y., *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1309.
32. Zhang, H.-B., Liu, L., Chen, Y.-J., Wang, D., Li, C.-J., *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 229.
33. Zhang, H.-B., Liu, L., Chen, Y.-J., Wang, D., Li, C.-J., *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 869.
34. Lambuth, A. L. (Monsanto Co.), U.S. (1967), 6 pp. US 3342776 19670919.
35. Wuthrick, M.-F., Maliverney, C., *Ind. Chem. Lib.* **1996**, *8*, 343.
36. Darwish, A. D., Avent, A. G., Kroto, H. W., Taylor, R., Walton, D. R. M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1999**, 1983.
37. Wang, S.-F., Chuang, C.-P., Lee, W.-H., *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6109.
38. Beltran, F. J., Ovejero, G., Encinar, J. M., Rivas, J., *Ind. Eng. Chem. Res.* **1995**, *34*, 1596.
39. Mansour, M., *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* **1985**, *34*, 89.
40. Suzuki, J., Hagino, T., Ueki, T., Nishi, Y., Suzuki, S., *Bull. Environ. Contam.Toxicol*. **1983**, *31*, 79.
41. Hudlicky, T., Gonzalez, D., Gibson, D. T., *Aldrichimica Acta* **1999**, *32*, 35.
42. Hudlicky, T., Tian, X., Koenigsberger, K., Maurya, R., Rouden, J., Fan, B., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10752.
43. Ho, T. L., *Synth. Commun.* **1979**, *9*, 237.
44. Trahanovsky, W. S., Young, L. B., *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2033.
45. Khenkin, A. M., Neumann, R., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6356.
46. Nair, K., Sawant, D. P., Shanbhag, G. V., Halligudi, S. B., *Catal. Commun.* **2004**, *5*, 9.
47. Holliday, R. L., Jong, B. Y. M., Kolis, J. W., *J. Supercrit. Flu.* **1998**, *12*, 255; Kayan, B., Oezen, R., Gizir, A. M., Kus, N. S., *Org. Prep. Proc. Int.* **2005**, *37*, 83.
48. Garcia-Verdugo, E., Venardou, E., Thomas, W. B., Whiston, K., Partenheimer, W., Hamley, P. A., Poliakoff, M., *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 307.
49. Podgorsek, A., Stavber, S., Zupan, M., Iskra, J., *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1097.
50. Kim, Y.-J., Uyama, H., Kobayashi, S., *Macromol.* **2003**, *36*, 5058.
51. Xing, S., Chu, Y., Sui, X., Wu, Z., *J. Mater. Sci.* **2005**, *40*, 215.

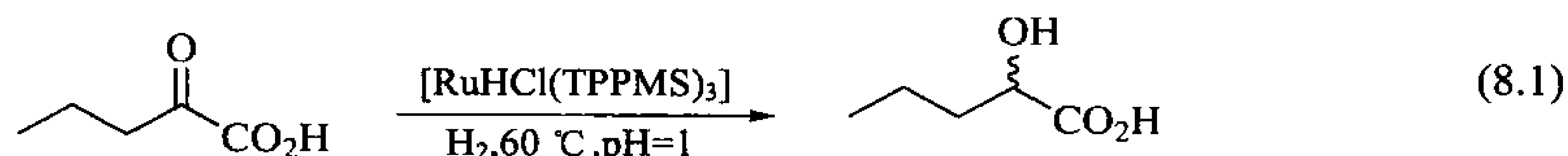
52. Okamoto, M., Watanabe, M., Yamaji, T., *J. Organomet. Chem.* **2002**, *664*, 59; Burton, H. A., Kozhevnikov, I. V., *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *185*, 285; Jintoku, T., Taniguchi, H., Fujiwara, Y., *Chem. Lett.* **1987**, 1865.
53. Taj, S., Ahmed, M. F., Sankarapapavinasam, S., *J. Chem. Res., Synop.* **1993**, 232.
54. Wong, T. Y. H., Pratt, R., Leong, C. G., James, B. R., Hu, T. Q., *Chem. Ind.* **2001**, *82*, 255.
55. Mevellec, V., Roucoux, A., Ramirez, E., Philippot, K., Chaudret, B., *Adv. Synth.Catal.* **2004**, *346*, 72.
56. Schulz, J., Roucoux, A., Patin, H., *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 618.
57. Blum, J., Amer, I., Vollhardt, K. P. C., Schwarz, H., Hoehne, G., *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2804.
58. Tsukinoki, T., Kanda, T., Liu, G.-B., Tsuzuki, H., Tashiro, M., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5865.
59. Jason B. R., Jessop, P. G., James, B. R., *Chem. Commun.* **2000**, 941.

第8章 醛 和 酮

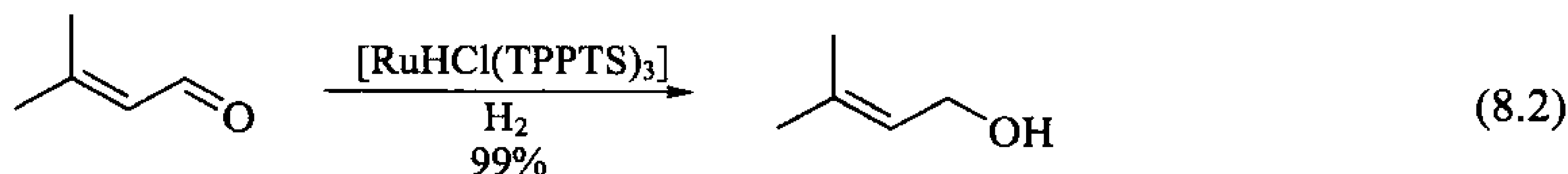
8.1 还原反应

8.1.1 氢化反应

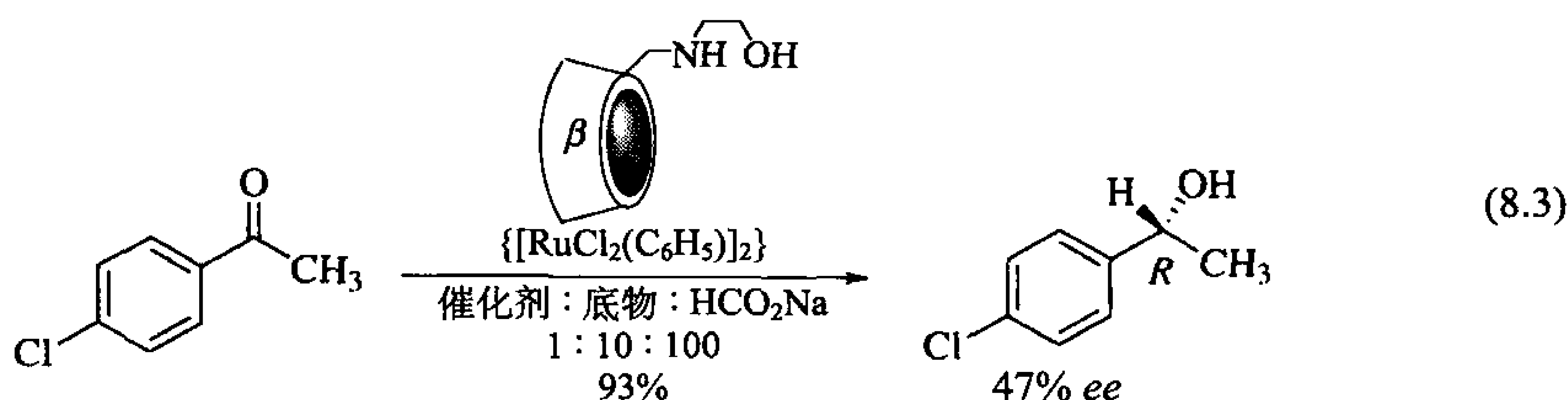
在水介质中，醛和酮的氢化反应能被许多催化剂催化。以甲酸作氢源，加入水溶性的铑络合物，$ClRh(Ph_2Pm\text{-}C_6H_4SO_3Na)_3$，既可还原醛，也能还原烯烃[1]。对这类氢化反应，以铑为基础的络合物似乎比其他的催化剂应用得更广泛。Joo 和 Benyei 指出，采用 $RuCl_2(TPPMS)_2$ 为催化剂和甲酸钠为氢给体，各类芳香和 α,β-不饱和醛能在水溶液中被转化为相应的饱和醇[2]。以[$RuH(OAc)(TPPMS)_3$]或[$RuHCl(TPPMS)_3$]为催化剂，酮酸的氢化反应生成羟基酸（反应式 8.1）[3]。



Grosselin 等采用更溶于水的配体（TPPTS）将某些不饱和醛转化为相应的不饱和醇，其化学选择性相对羰基达到 99%（反应式 8.2）[4]。Basset 等发现，NaI 的加入有助于迅速生成金属-碳键，从而提高了反应活性[5]。同样，水溶性的 *cis*-$RuCl_2(PTA)_4$（PTA＝1,3,5-三氮杂-7-磷杂金刚烷）对这类氢化反应也是有效的，反应采用两相水/有机介质，甲酸钠为氢源[6]。芳香和脂肪醛都能被还原成相应的醇。铑和铱络合物同样是有效的[7]。



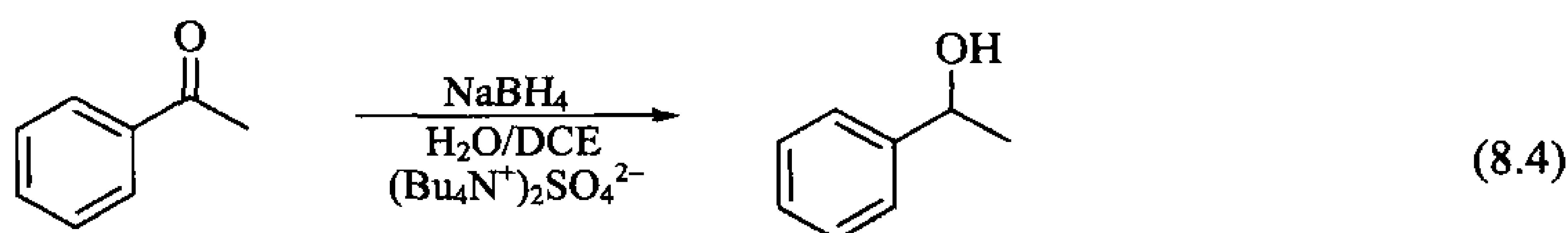
采用手性钌离子催化剂可以在水中进行酮的不对称氢化反应。与没有表面活性剂的催化体系相比，将表面活性剂引入到 Ru(Ⅱ)催化的酮的不对称氢转移反应中，能提高催化活性和催化剂的重复利用度[8]。带有 β-环糊精单元的水溶性手性钌络合物，在有甲酸钠存在时，能催化脂肪酮的还原，反应有高的对映选择性和良好到优异的产率（反应式 8.3）[9]。这归因于反应底物能在 β-环糊精的疏水空腔中预先排列。



(8.3)

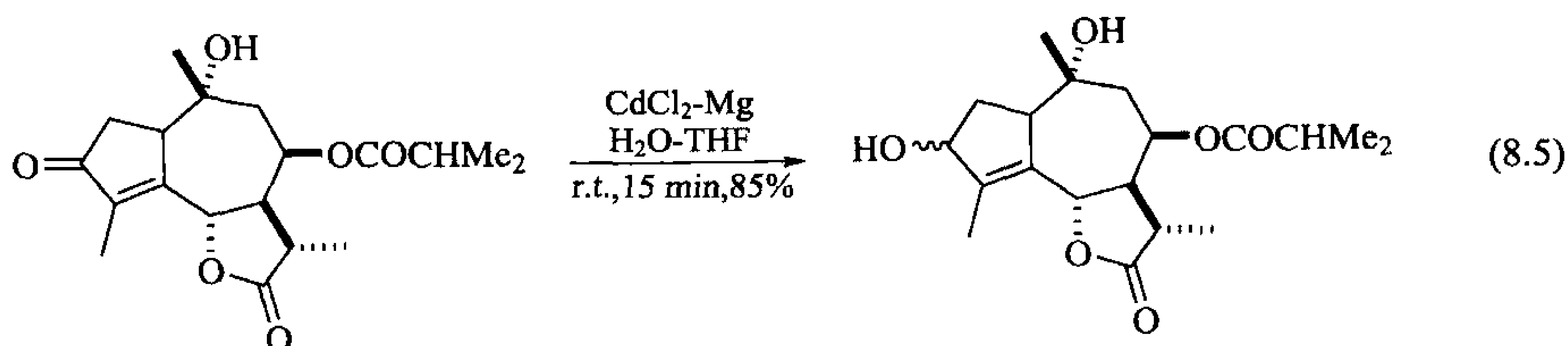
8.1.2 其他还原反应

羰基化合物在水介质中能被多种还原试剂还原。这些试剂中，硼氢化钠是最常用的。在进行硼氢化钠还原羰基化合物的反应时，有时也采用相转移催化剂（反应式 8.4）[10]、反相相转移催化剂[11]，或在含有表面活性剂的两相介质中使用聚乙烯基吡啶[12]。在[bmim]PF_6/H_2O 两相介质中，硼氢化钾也能被用作还原剂[13]。

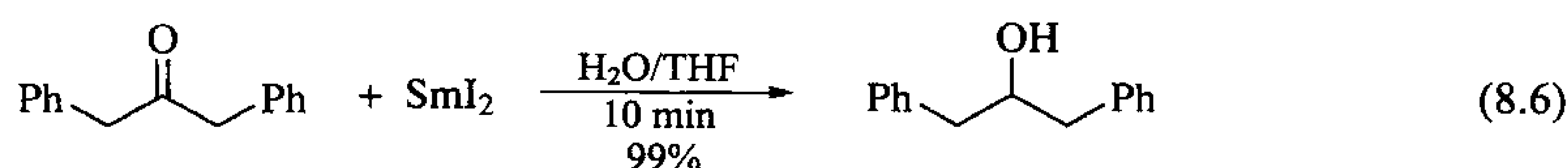


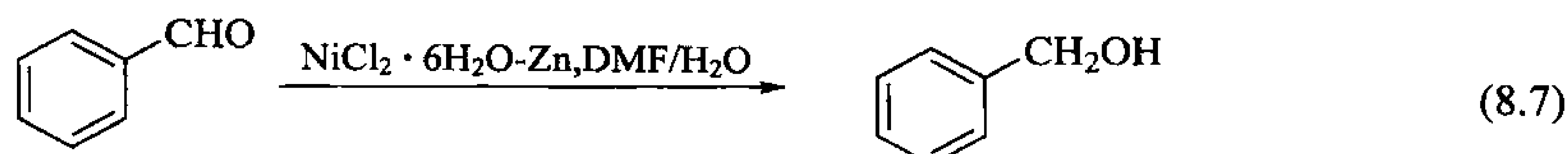
(8.4)

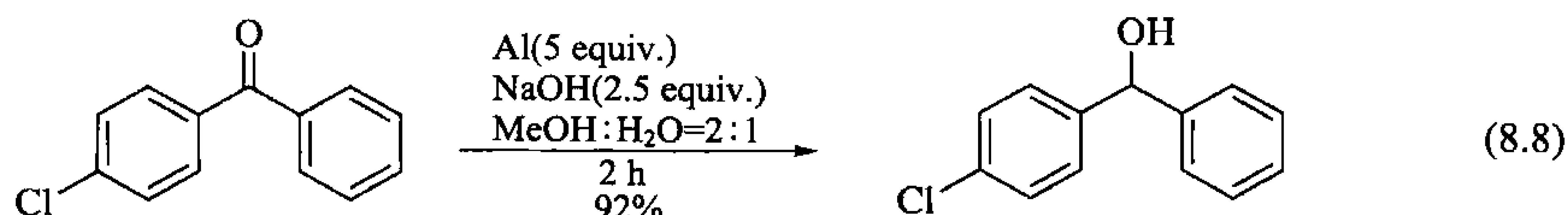
适于水相还原反应的其他试剂包括：氯化镉-镁-THF-水体系（反应式 8.5）[14]，在水-THF 中的碘化钐（反应式 8.6）[15]，水-DMF 中的连二亚硫酸钠[16]，二茂钛(Ⅳ)-Zn [17]，FeS-NH_4Cl-CH_3OH-H_2O [18]，$FeCl_3$-DMF-H_2O 体系[19]，单水合二茂钼（molybdocene）[20]，六水合氯化钴(Ⅱ)-锌[21]，$SbCl_3$-(Al 和 Zn) [22]，含有聚乙二醇的硫化钠[23]和金属锌结合氯化镍（反应式 8.7）[24]。在 MeOH/H_2O 中采用铝粉，并结合使用氢氧化钠为还原剂，二芳基酮能被选择性地还原成相应的二苯基甲醇，反应产率良好；与此"相反"，二烷基酮、α-四氢萘酮、芳基烷基酮以及环烷酮大多数却是很不活泼的（反应式 8.8）[25]。在没有水的情况下，没有观察到反应发生。酮和酯的混合物在水中被钠还原生成乙酮醇（ketol）[26]。在甲醇、水/有机溶剂或水中采用水合三丁基锡，醛被化学选择性地还原，高产率地给出相应的醇（反应式 8.9）[27]。

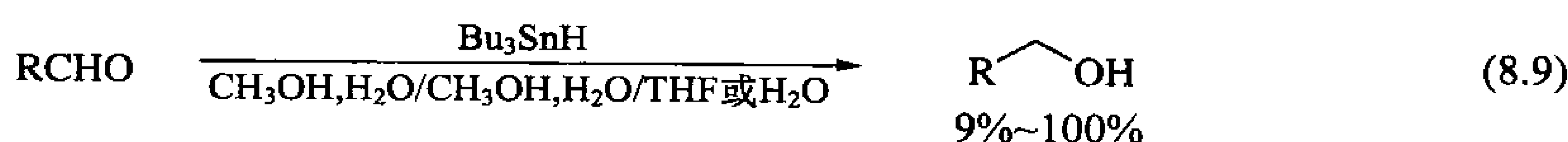


(8.5)



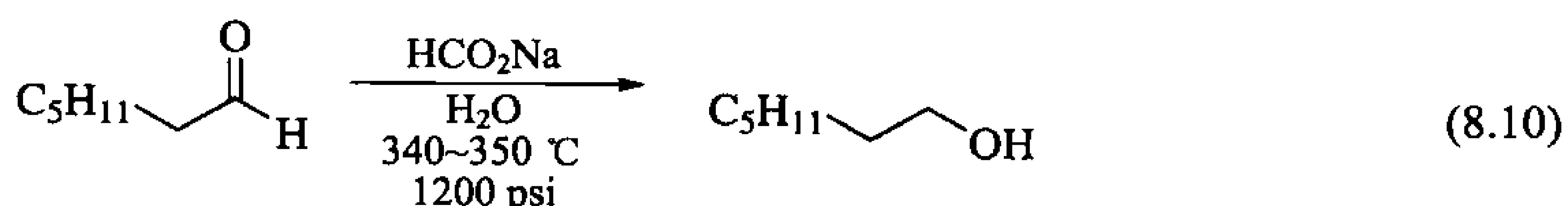




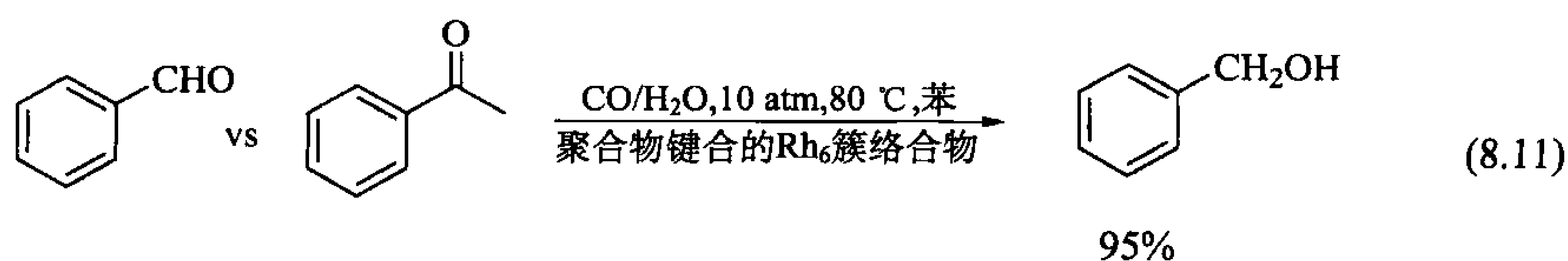


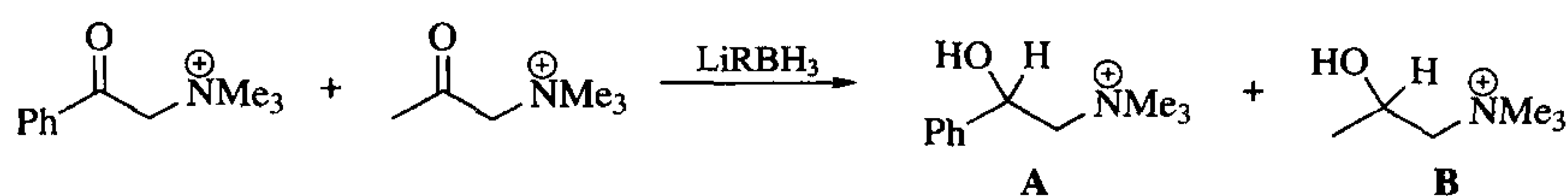
碲氢化钠（NaTeH）由碲粉与硼氢化钠的乙醇/水溶液反应原位生成，对很多官能团，如叠氮基、亚砜、二硫化物、活化的C═C键、硝基氧化物等都是一个很有效的还原试剂。对这些转化反应，水是方便的溶剂[28]。各种官能团包括醛、酮、烯烃、硝基氧以及叠氮基也都能被次磷酸钠缓冲溶液还原[29]。

在高压，310～350 ℃下，以亚临界水为介质，甲酸钠可用作醛的还原试剂（反应式 8. 10）[31]。通过采用电化学的方法，也能实现醛在水介质中的还原。在酸性甲醇/水混合物中苯甲醛的伏安测试受阴极材料极大的影响[30]。



在水-气转换反应（shift reaction）的条件下，聚合物键合的 Rh_6 簇络合物能催化醛的高化学选择性还原反应（反应式 8. 11）[32]。反应体系是三相的，从而简化了后处理的操作步骤。采用三种带有苯基、五氟苯基和 β-萘基的疏水硼氢化物，在水或甲醇中，可实现疏水效应导向的酮的选择性还原（反应式 8. 12）[33]。对这些酮化合物，在甲醇中，乙酰基被优先还原；而在水中，芳基酮被优先还原。在最极端的条件下，其选择性的反转可达 40 倍。硼氢化锂则没有显示出如此的选择性变化，在两个溶剂中，乙酰基都被优先还原。盐效应和共溶剂效应的实验表明，在这些还原反应中涉及疏水包结。



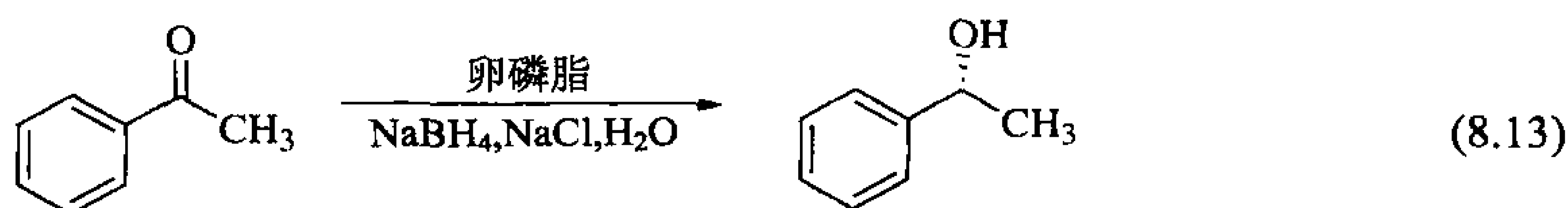


R	溶剂		
	D_2O	$LiCl/D_2O$	CD_3OD
H	44:56	47:53	31:69
Ph	56:44	64:36	35:65
C_6F_5	74:26	84:16	40:60

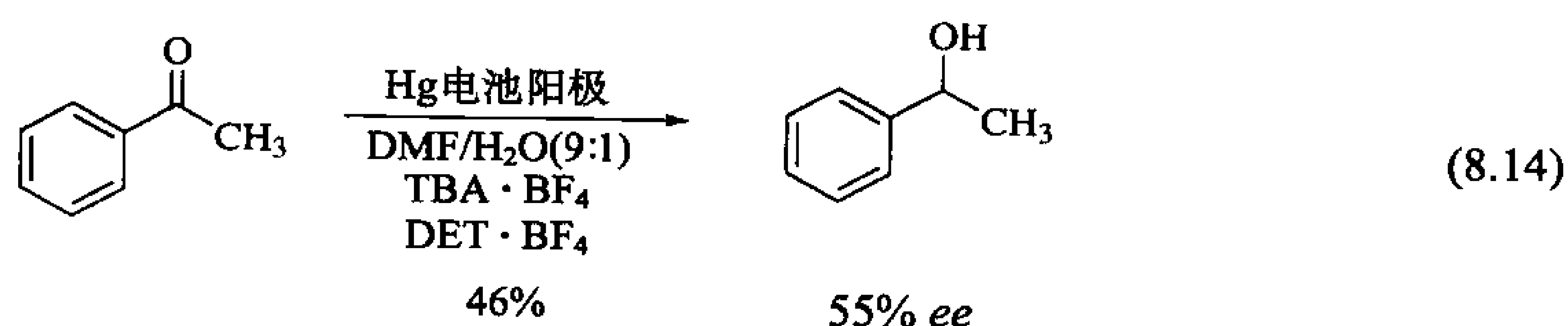
(8.12)

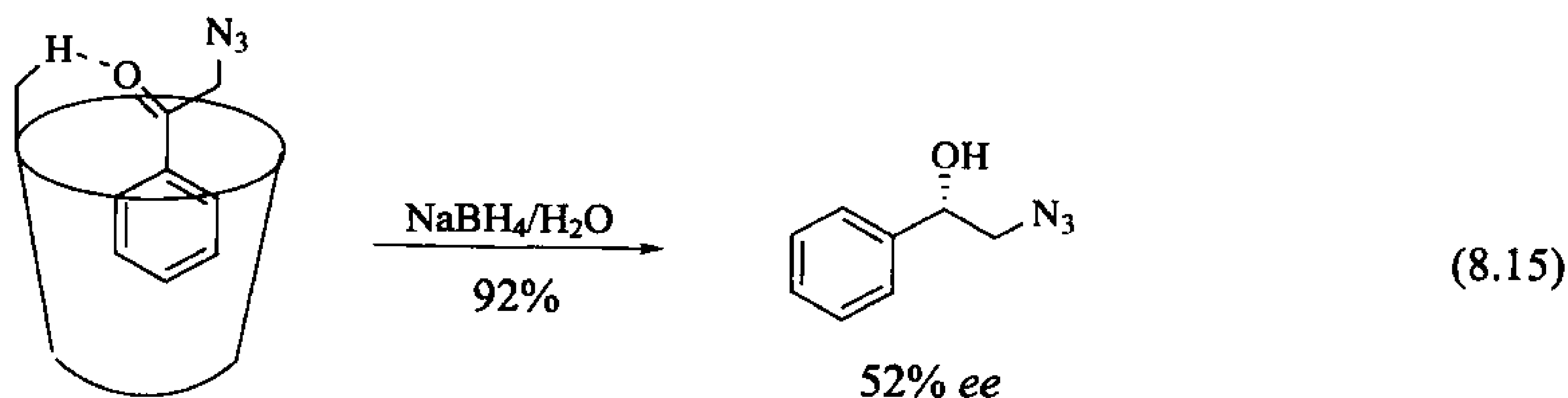
注:表中数值为**A**与**B**的产率比。

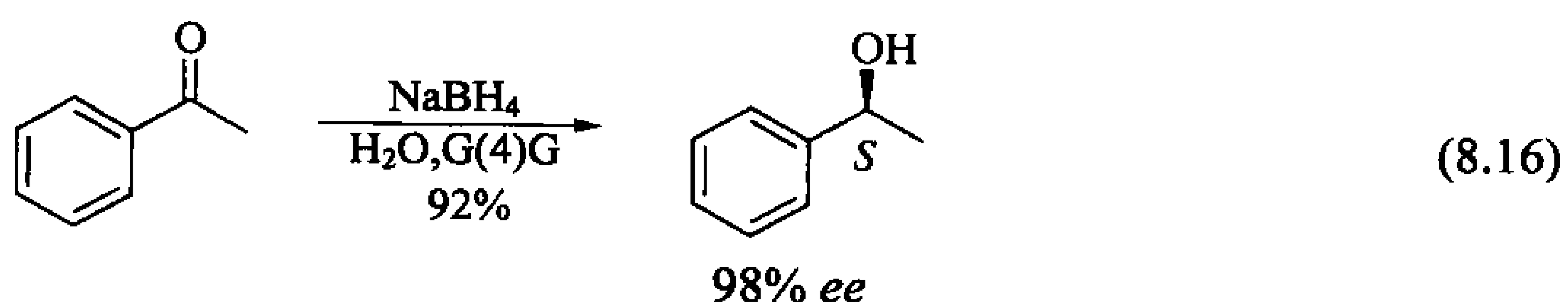
对于水相条件下酮的不对称还原反应，通常采用各种酶催化剂，能给出很高的对映选择性[34]。结合采用硼氢化钠与手性促进剂也可能进行水相条件下醛的对映选择性还原反应。在有卵磷脂（lecithin）存在时，水溶液中，酮被硼氢化钠不对称还原，给出相应的醇，但对映选择性低（反应式 8.13）[35]。在 *N*,*N*-二甲基甲酰胺（*N*,*N*-dimethylformamide，DMF)/水（90 ∶ 10）中，采用四丁基四氟化硼铵盐（TBA · BF_4）作负载的电解质，同时加入（1*R*,2*S*)-(－)-*N*,*N*-二甲基麻黄碱四氟硼酸盐（dimethylephedrinium tetrafluoroborate，DET)，在汞电池阳极上可以进行某些酮的对映选择性阳极还原反应（反应式 8.14）[36]。使用硼氢化钠，*β*-环糊精催化 *α*-叠氮芳基酮的水中不对称还原反应，给出相应的醇。对于还原反应，叠氮基显得很重要。2-叠氮基-1-苯基乙酮的还原反应，在有 *β*-环糊精存在时，以 92%的产率生成（1*S*)-2-叠氮基-1-苯基乙醇，产物有 52%的对映体过量（*ee*）（反应式 8.15）[37]。从聚酰胺基胺（poly-amidoamine，PAMAM）和D-葡糖酸内酯衍生得到的两亲性手性树状化合物 **8.1**（1～4 代）（图示 8.1）被应用于此类还原反应时也能诱导手性。当存在有不同代数的手性树状分子时，苯乙酮被 $NaBH_4$ 在水中还原，第 4 代树状分子［G(4)G］给出最好的结果，产物 1-苯乙醇的产率为 92%，（*S*)-产物有 98%的 *ee*（反应式 16)。其他树状分子的结果很差。相反，在 THF 中进行相同的反应，这些两亲性树状分子中的第 3 代[G(3)G］显示出最好的结果，得到 92%的产率和高的不对称诱导（99% *ee*)。通过过滤，树状大分子能被回收，并循环使用（高达 10 次）而不降低对映选择性[38]。另一方面，在水中，由于糖头化的表面活性剂（sugar-headed surfactant）形成胶束或胶囊，还原反应产物的 *ee* 值很低[39]。

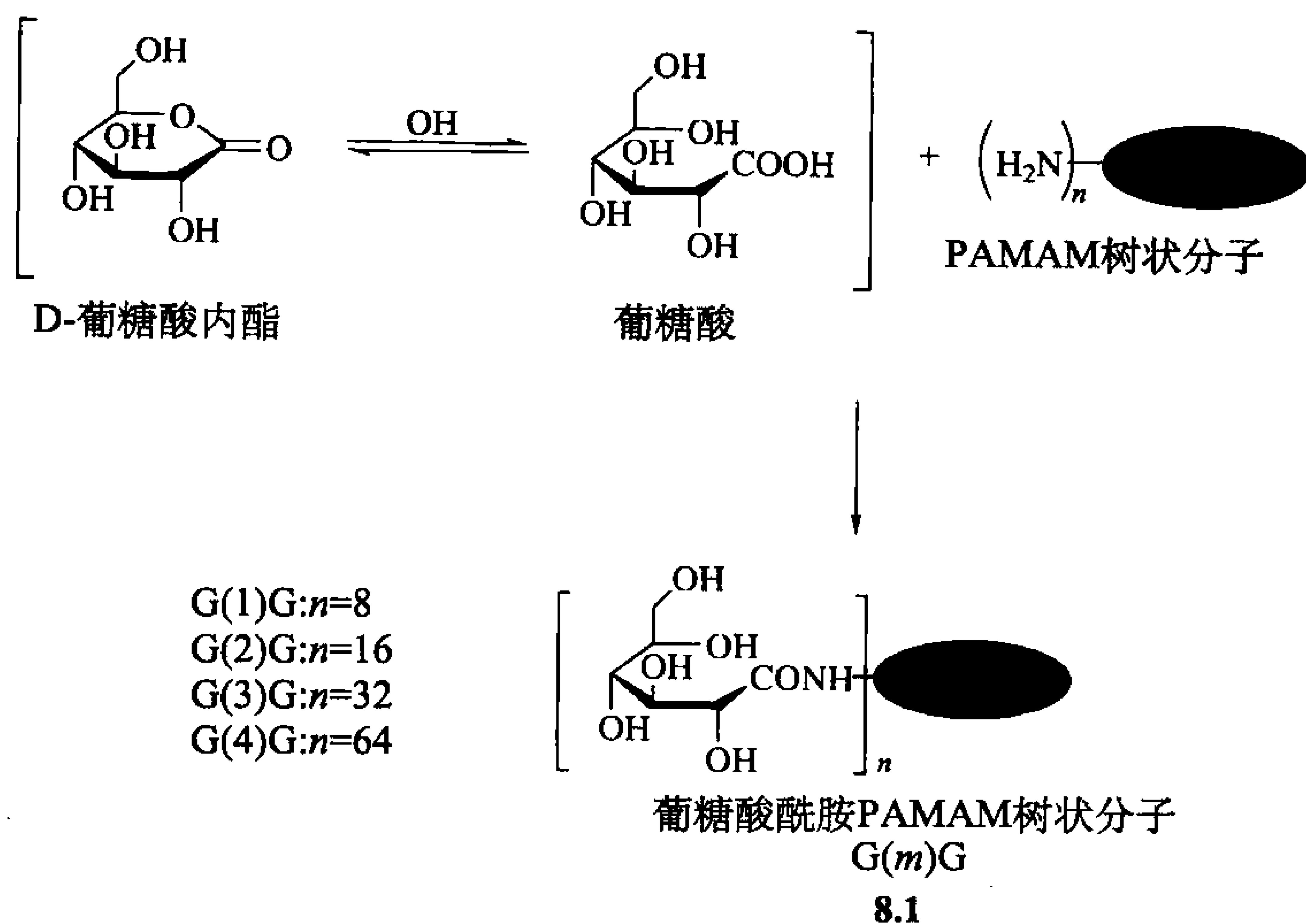


(8.13)



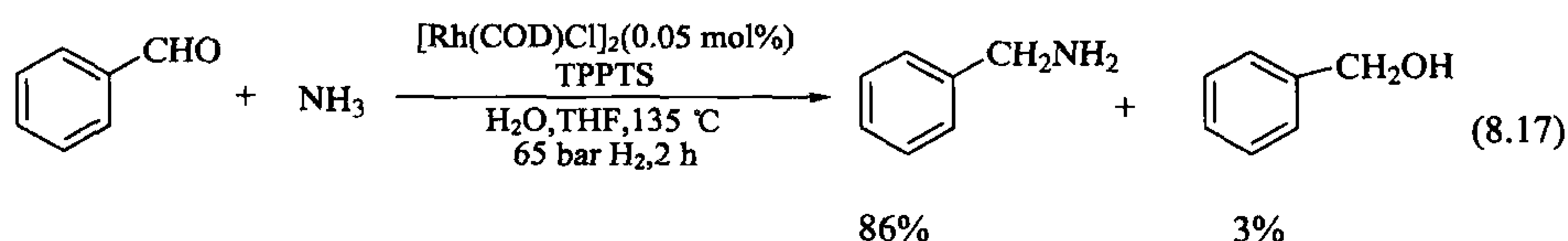




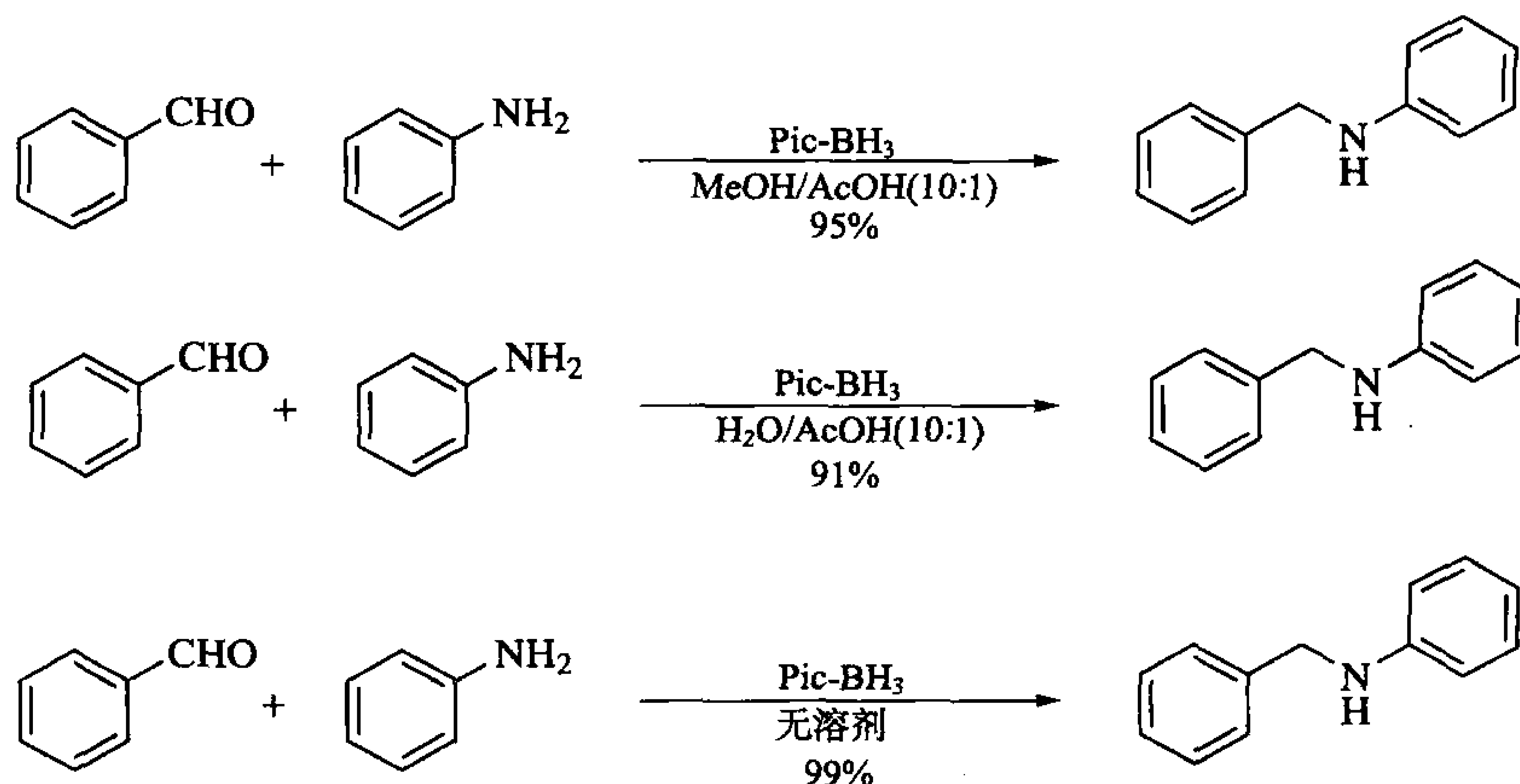


图示 8.1

除直接还原反应外，在甲醇中、水中和在无溶剂条件下，利用“一锅煮”的方式进行醛和酮与α-甲基吡啶-硼烷（α-picoline-borane，Pic-BH_3）的还原氨化反应给出相应的产物胺（图示 8.2）[40]。通过采用氨水溶液和可溶的 Rh 催化剂，通过相应的羰基化合物的还原氨化反应可实现伯胺的合成（反应式 8.17）[41]。对各种苯甲醛衍生物的反应可有高达 86%的产率和 97%的苄胺选择性。对脂肪醛最好采用以 Rh/Ir 为基础的双金属催化剂。

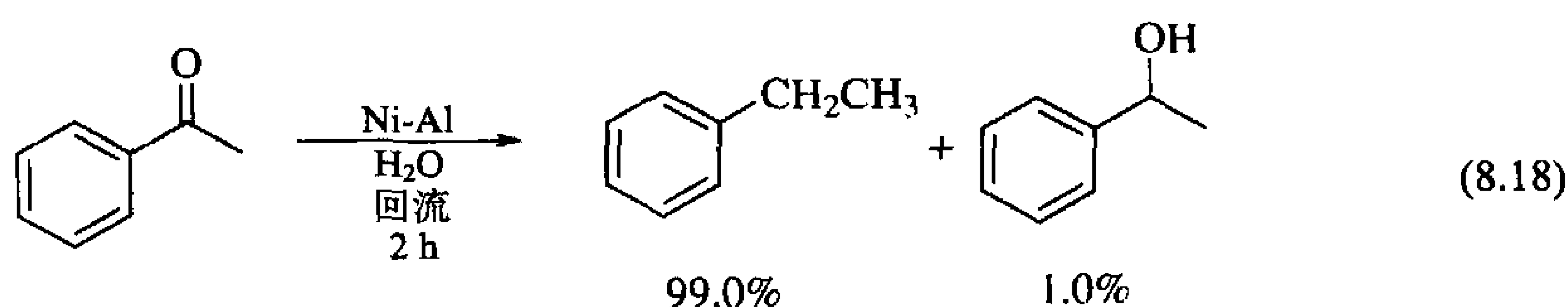


(8.17)



图示 8.2

芳基酮在回流水中被 Ni-Al 合金还原，反应 2 h 给出亚甲基化合物，相应的产率达 89.0%～99.8%（反应式 8.18）[42]。

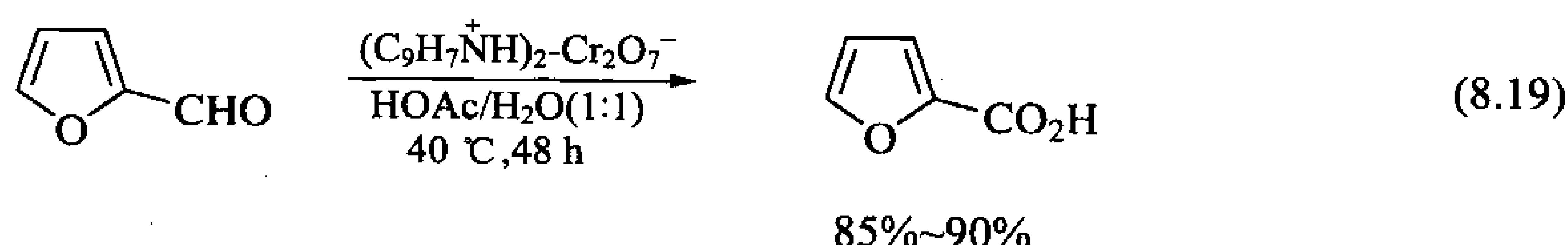


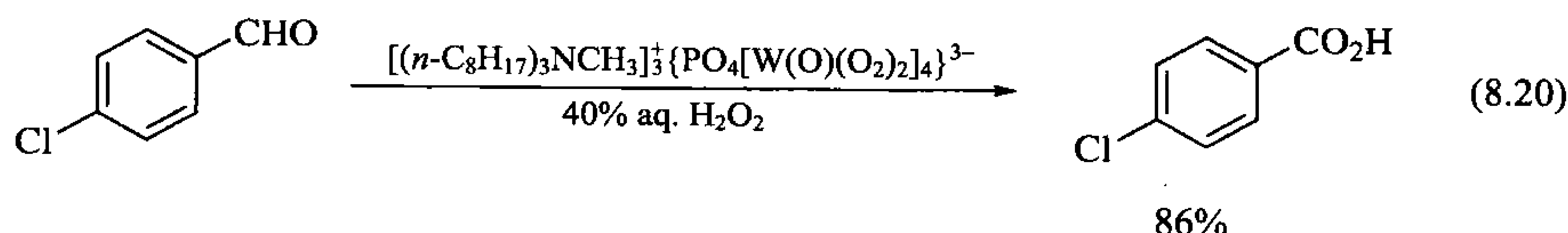
(8.18)

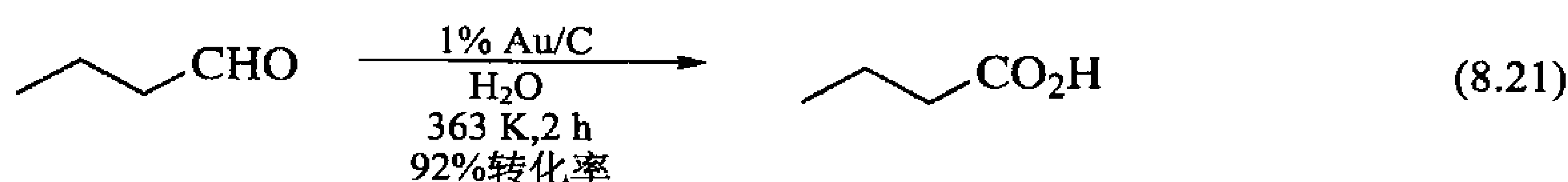
8.2 氧化反应

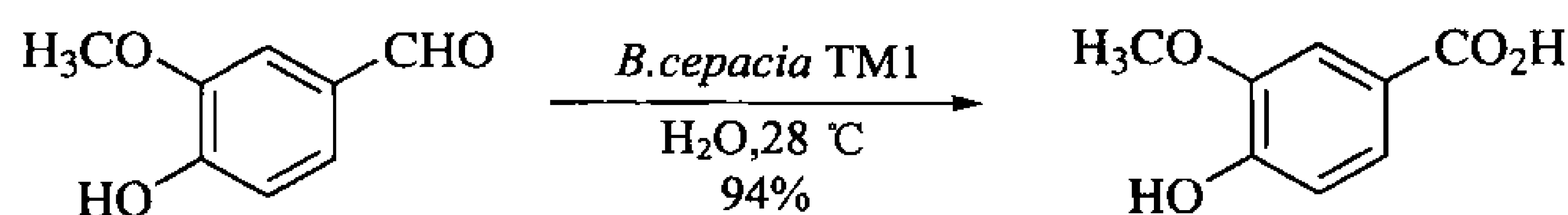
醛和酮的氧化反应都已能在水相条件下进行。对于醛氧化成羧酸，经典的方法包括采用强的氧化剂，如 Jones 试剂（以高价铬为基础）和 $KMnO_4$。以 50%（体积分数）的乙酸为介质，硫酸中的重铬酸喹啉盐能将杂环醛（2-呋喃醛、2-吡咯甲醛、2-噻吩甲醛）氧化到相应的酸（反应式 8.19）[43]。近年来，采用催化的方法，发展了较温和的反应条件。使用 $[(n\text{-}C_8H_{17})_3NMe]_3^+\{PO_4[W(O)(O_2)_2]_4\}^{3-}$ 与 H_2O_2 结合，在水/有机两相体系中氧化醛到羧酸（反应式 8.20）[44]。在水溶液中，温和条件下，碳上的金可氧化醛到羧酸，催化剂循环使用而不失去活性（反应式 8.21）[45]。虽然反应也能在无溶剂条件下进行，对固体

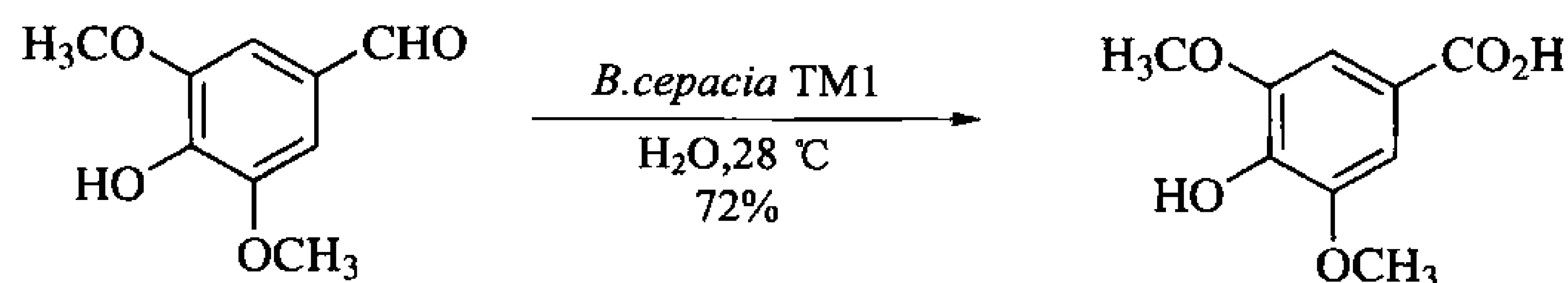
醛，用水作溶剂是非常简便的。从腐殖土分离得到的细菌 *Burkholderia cepacia* TM1（可简写为 *B. cepacia* TM1）在蒸馏水中可以氧化芳香醛到芳香羧酸，反应的产率很高[46]。以这类反应为基础，从香草醛得到香草酸和从丁香醛得到丁香酸，其产率分别为 94%和 72%（图示 8.3）。





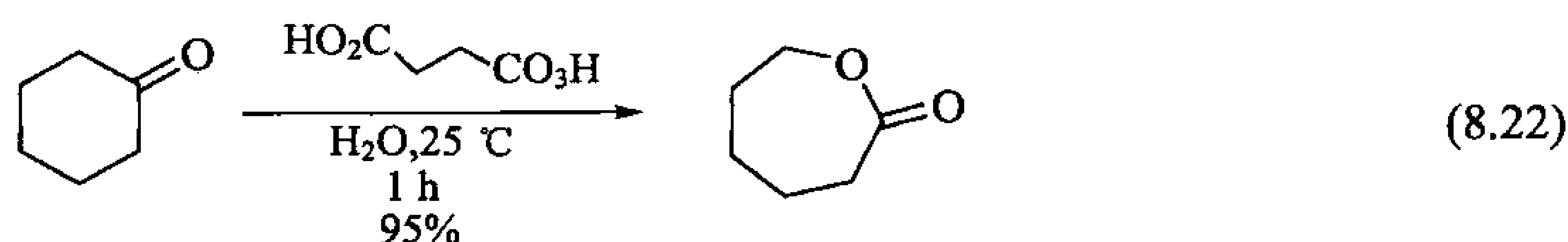






图示 8.3

关于酮的水相氧化反应，环酮与单过丁二酸在水中进行 Bayer-Villiger 氧化反应，以良好的产率给出内酯（反应式 8.22）[47]。在 30%过氧化氢水溶液中，由硼砂产生的过氧化物种对水中不溶的酮进行 Bayer-Villiger 氧化反应是很有效的，反应在 80 ℃下进行 2~4 h 达到 100%的转化率（反应式 8.23）[48]。采用与水相容的 Lewis 酸，如 Sn-*β*-沸石作为催化剂，以过氧化氢为氧化剂，进行 Bayer-Villiger 氧化反应能从芳香醛“一锅煮”合成酚类化合物（反应式 8.24）[49]。



硼砂, 30% aq. H_2O_2, 80 ℃, 2 h, 100%　　(8.23)

CHO, MeO　aq. H_2O_2,Sn-β-沸石 → MeO, O, H, O (2%) + MeO, OH (57%)　　(8.24)

其他有用的水相氧化反应是：有 Fe(Ⅱ) 盐存在时，环酮被过氧化氢开环解离（反应式 8.25）。反应经过α-羟基过氧化氢中间体，产生多种产物[50]。Fe(Ⅱ)盐的存在能分解中间体，产生自由基。若有卤离子存在时，该自由基能生成在合成上很有用的卤代羧酸[51]。

O　$\xrightarrow{H_2O_2}$　HO, OOH　$\xrightarrow{Fe^{2+}, H_2O}$　[$\cdot CH_2(CH_2)_4CO_2H$]　$\xrightarrow{Fe^{3+}}$　[$\overset{+}{C}H(CH_2)_4CO_2H$]　$\xrightarrow{NaX\ (X=Cl, Br, I)}$　$XCH_2(CH_2)_4CO_2H$　　(8.25)

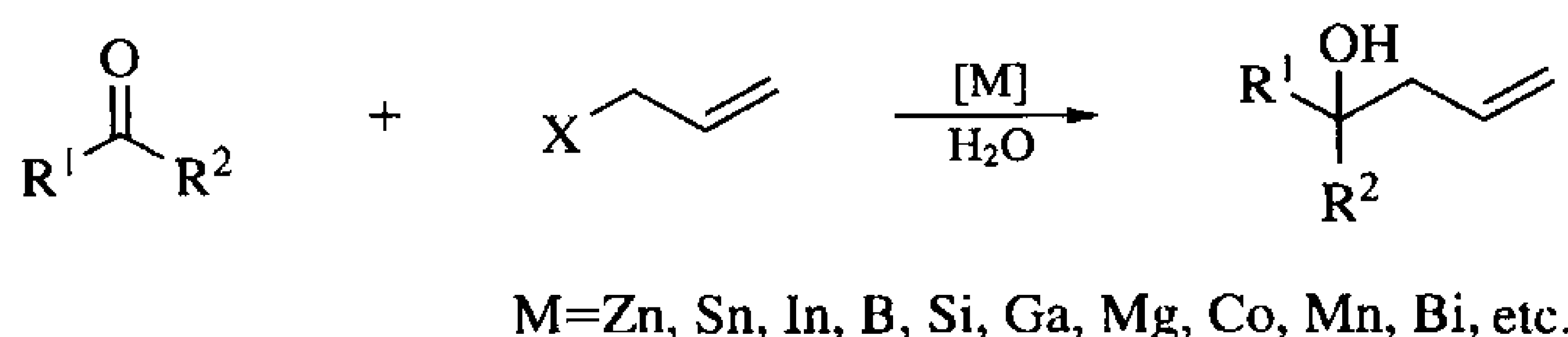
8.3　亲核加成：形成 C—C 键的反应

有机金属试剂对羰基化合物的亲核加成反应属于形成碳-碳键的最重要的方法。但是，在这些反应中，最主要的要求是严格除去潮气。然而，另一方面，某些有机金属化合物在有水存在时却能够存活。例如，早在 1905 年，芳基汞氯化物就是在水介质中制备的[52]。20 世纪 60 年代，三苄基锡卤化物能在水中大规模地制备[53]。烯丙基卤代物的 Wurtz 类型还原偶联反应能在水/乙醇中进行[54]。这些研究表明，在特殊的条件下，这类反应有可能在水中进行。实际上，在过去的 20 年间，关于发展水介质中醛和酮的有机金属类型的亲核加成反应已得到了广泛的研究。虽然大量的研究集中在烯丙基化反应上，但已扩展到所有类型的底物。

8.3.1　烯丙基化反应

在所有羰基化合物的亲核加成反应中，烯丙基化反应的研究是最成功的，这部分归因于烯丙基卤化物具有较高的活性。已发现许多金属能有效地参与这类反

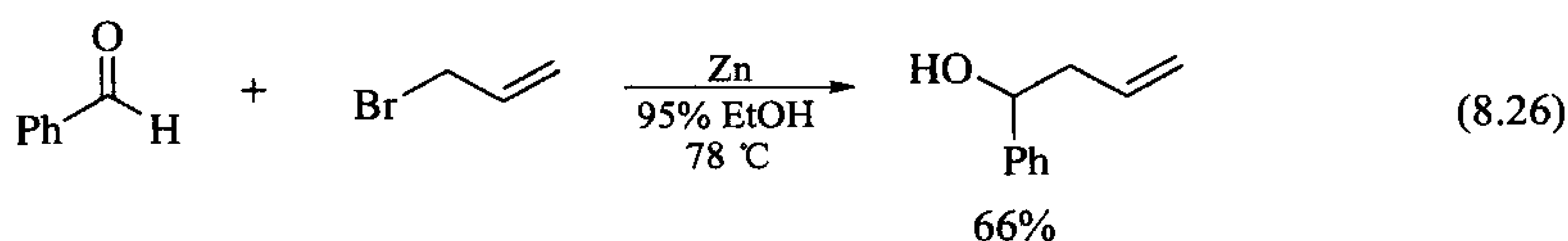
应（图示 8.4）。其中，铟是最常用的金属。



图示 8.4

8.3.1.1　锌参与的反应

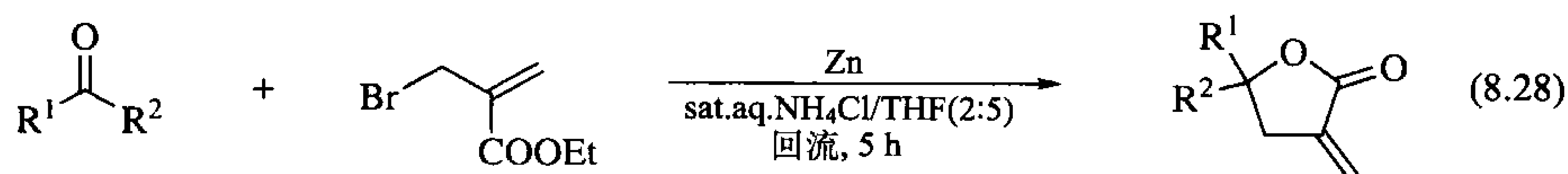
1977 年，Wolinsky[55]等报道，缓慢地将烯丙基溴化物加入到搅拌的“活化”锌粉和醛或酮的胶状混合物中，介质是 95%的乙醇，给出烯丙基化反应产物，其产率与在极性溶剂中的反应产率相当（反应式 8.26）。然后，在 1985 年，Luche 等发现，在水介质中，采用锌作金属，THF 作共溶剂，在磁力搅拌或超声波条件下，可实现醛和酮的烯丙基化反应（反应式 8.27）[56,57]。以饱和氯化铵水溶液代替水作溶剂能提高反应的效率。此时，采用与不采用超声波的结果相当。同一年，Beneza 等报道[58]，金属锌参与的(2-溴甲基)丙烯酸乙酯与羰基化合物的偶联反应给出 α-亚甲基-γ-丁酸内酯，反应在回流的饱和氯化铵水溶液-THF 混合物中进行（反应式 8.28）。若单独采用 THF 作溶剂，在同样的反应时间和反应条件下，同一反应的产率很低（15%）。虽然(2-溴甲基)丙烯酸的活性很低，但在被三乙胺中和后也能直接使用。之后，Wilson 对锌参与的水相反应进行了更详细的研究[59]，他们的改进是，以固体有机载体代替共溶剂 THF。固体有机载体包括反相 C-18 硅胶和微球 S-X8，这是球形、多孔、交联度为 8%的乙烯基苯-二乙烯基苯共聚物以及气相色谱柱（chromosorb）中的填料 OV-101 等。反应速度与在以 THF 为共溶剂时的速度相同。烯丙基溴化物和烯丙基氯化物都能被用作反应底物。Kunz 和 Reißig 报道[60]了锌参与的 γ-氧代羧酸甲酯在饱和氯化铵水溶液和 THF 的混合物中的烯丙基化反应。反应提供了合成 5-烯丙基取代的-γ-内酯的简便方法。



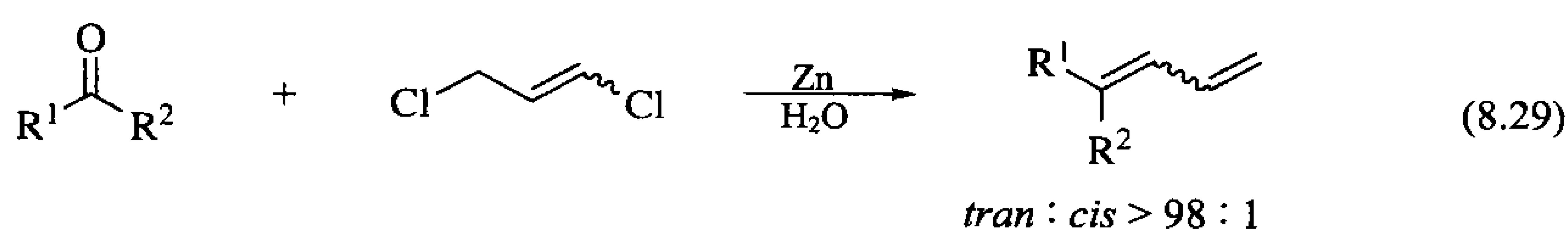
(8.26)

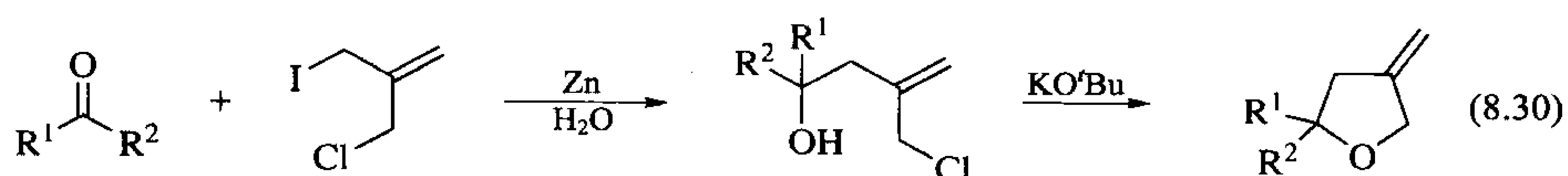


(8.27)

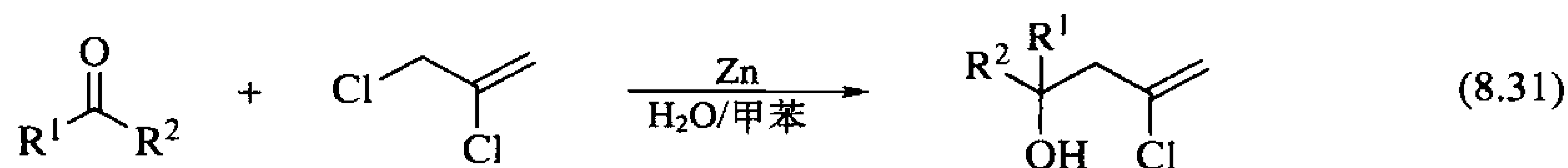


Chan 和 Li 报道，当羰基化合物与 1,3-二氯丙烯和锌在水中反应时，生成了共轭的 1,3-丁二烯，产率中等（反应式 8.29）[61]。以 3-碘-1-氯丙烯代替 1,3-二氯丙烯能大大提高反应产率。在起始的烯丙基化反应之后，反应被终止，中间产物经后续的碱处理高产率地生成乙烯基环氧乙烷。同样，羰基化合物与 3-碘-2-氯甲基-1-丙烯反应，接着经碱处理生成 2-亚甲基四氢呋喃（反应式 8.30）[62]。这样，3-碘-2-氯甲基-1-丙烯可作为一个新的三亚甲基甲烷的等效体[63]。





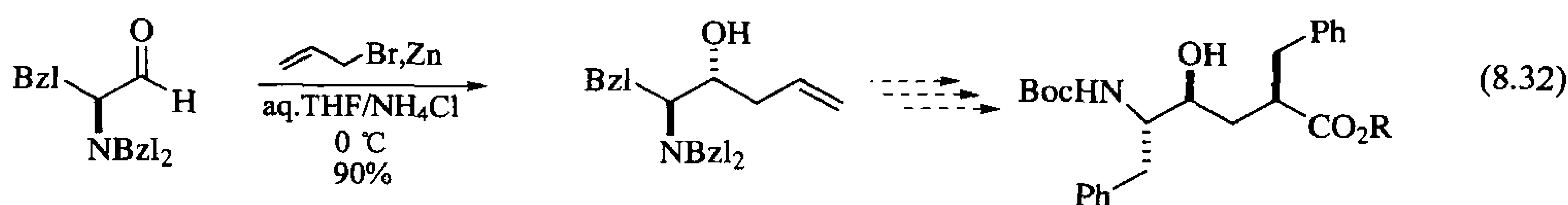
Oda 等报道，在回流的条件下，锌促进的 2,3-二氯-1-丙烯与醛和酮的反应给出 2-氯烯丙基化反应产物，反应在含少量乙酸的水和甲苯两相体系中进行（反应式 8.31）[64]。若采用金属锡，该反应不发生。令人感兴趣的是，2,3-二氯丙烯在水/乙醇中与锌粉作用生成脱氯反应产物丙二烯[65]。

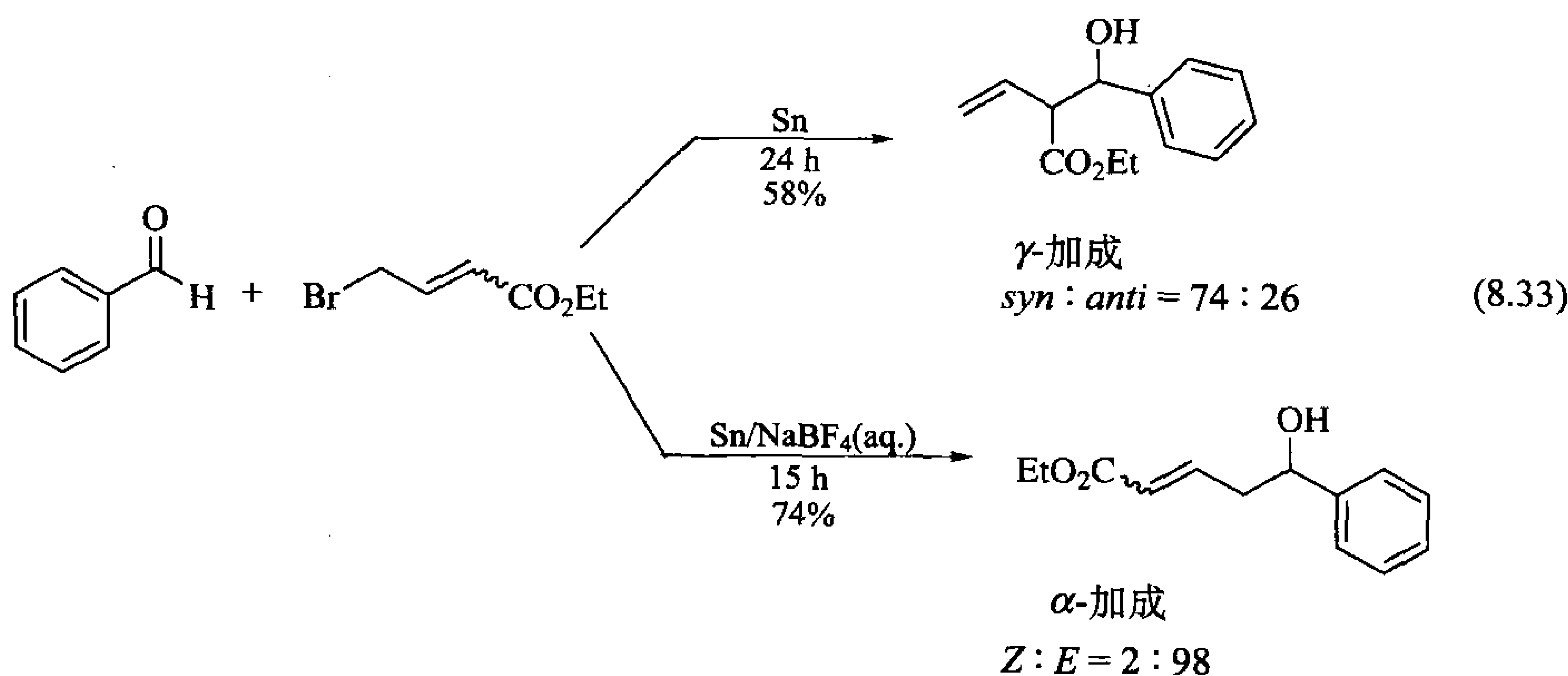


Reisse 在进行水相 Barbier 类型反应时采用了“活化”的锌[66]。由脉冲声-电还原反应得到的超微粒锌粉的活性是商用锌粉的三倍。在共溶剂/水（盐）介质中，以锌粉为缩合试剂，已广泛研究了某些醛与（2-丁烯基）卤化物和炔丙基卤化物的烯丙基化反应和炔丙基化反应的立体化学[67]。在 THF/含水 NH_4Cl 中，锌参与的肉桂基氯化物与醛的反应给出 α-和 γ-加成产物以及苯基丙烯和肉桂基二聚物，这表明在反应过程中有自由基中间体产生[68]。可烯醇化的 1,3-二羰基化合物的烯丙基化反应也能被锌促进[69]。

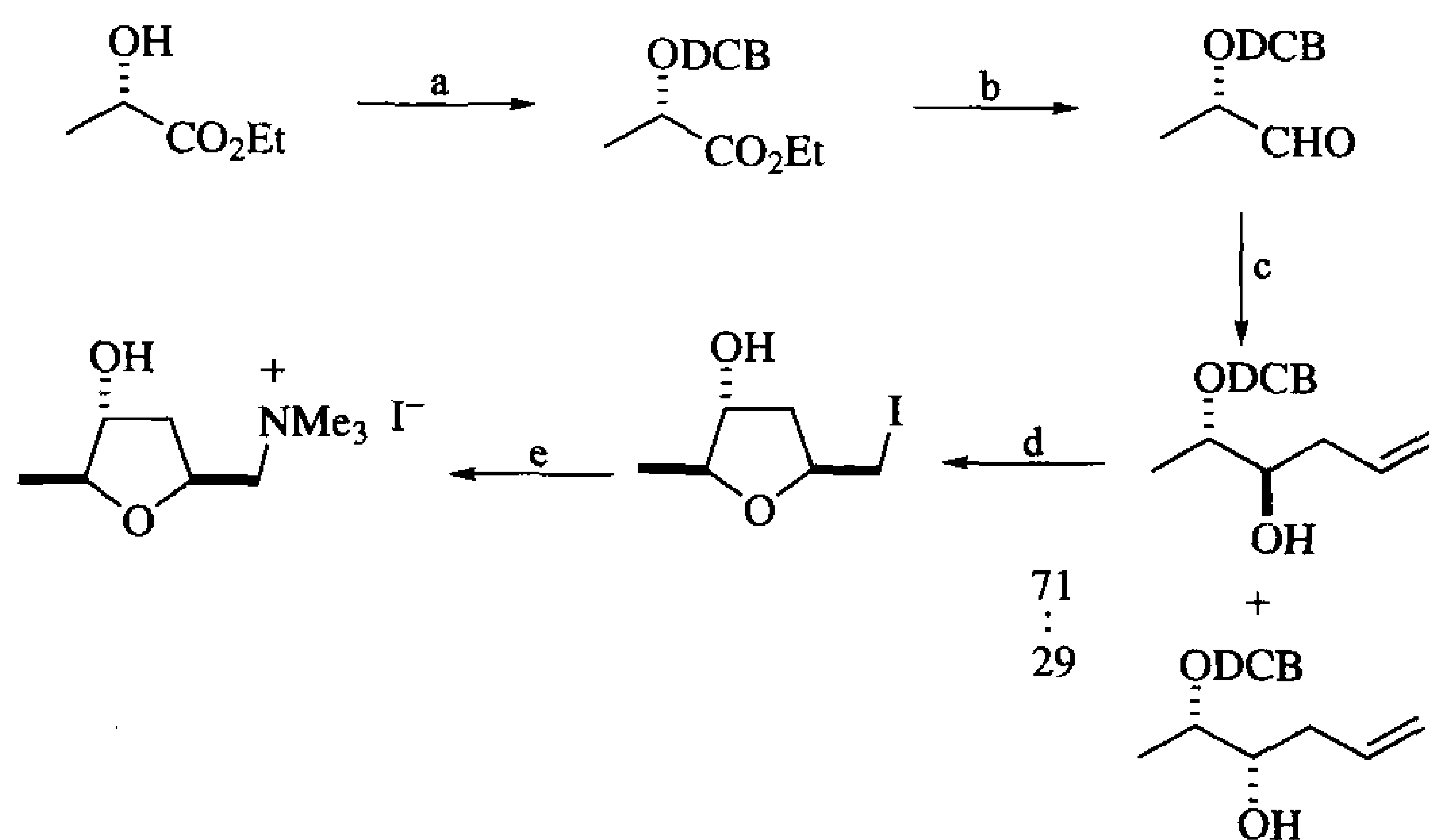
已发展出一个有效合成 Phe-Phe 羟基乙烯二肽电子等排前体的方法，该前体可用来设计、合成血管紧张肽原酶和 HIV 蛋白酶的潜在的抑制剂。合成方法的关键一步是，锌参与的 *N*-保护的 α-氨基醛的水相立体选择性烯丙基化反应（反应式 8.32）[70]。$NaBF_4$/M（M=Zn 或 Sn）的加入有利于各种羰基化合物的水相

烯丙基化反应，控制选用这类新的参与试剂，可分别得到 2-丁烯基化反应的 α-和 γ-加成产物（反应式 8.33）[71]。



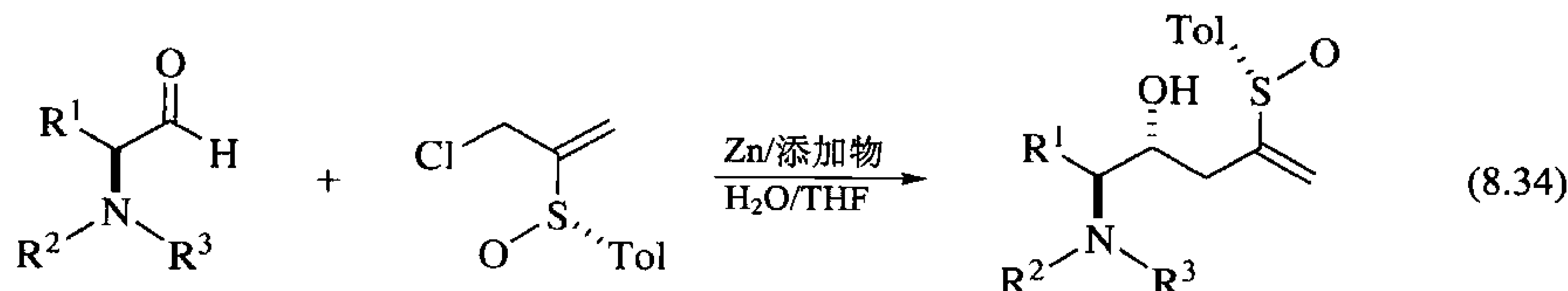


水相 Barbier-Grignard 类型的反应已被应用于天然产物的合成。Chan 和 Li 应用锌参与的烯丙基化反应作为（+）-毒覃碱［（+）-muscarine］全合成的关键步骤（图示 8.5）[72]。合成设计基于如下的实验观察：通过保护 α-羟基可使水相烯丙基化反应的非对映选择性反转。



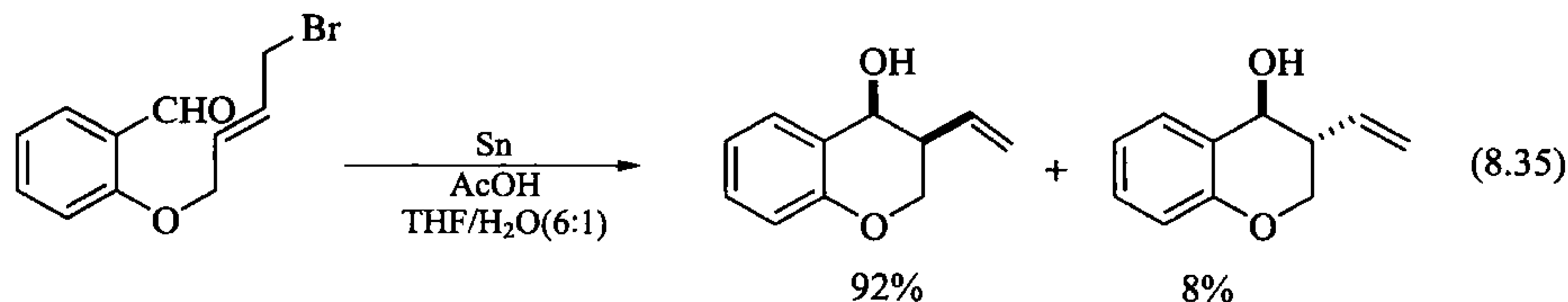
图示 8.5　a. DCBBr/Ag_2O/Et_2O/回流/6 h (90%)；b. DIBAL-H/Et_2O/−78 ℃/2 h；c. CH_2 ═$CHCH_2Br$/Zn/H_2O/NH_4Cl/3 h (85%，两步)；d. I_2/CH_3CN/0 ℃/3 h (85%)；e. NMe_3/EtOH/80 ℃/4 h (60%)

在水相 Barbier 反应的条件下，α-氨基醛与手性砌块，(Ss)-3-氯-2-(p-甲苯亚砜基)-1-丙烯的非对映选择性烯丙基化反应给出纯的亚砜基氨基醇对映异构体，反应有良好的产率和高的非对映选择性（反应式 8.34）[73]。



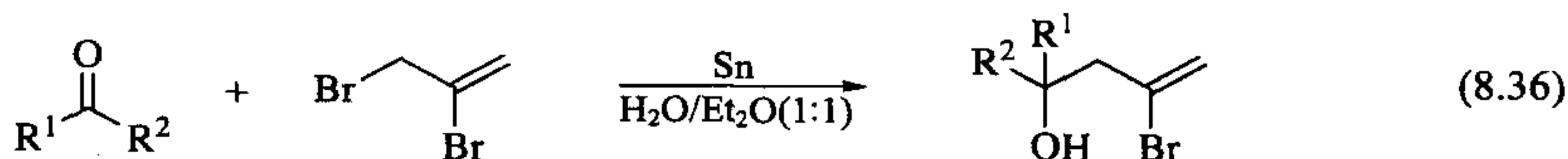
8.3.1.2　锡参与的反应

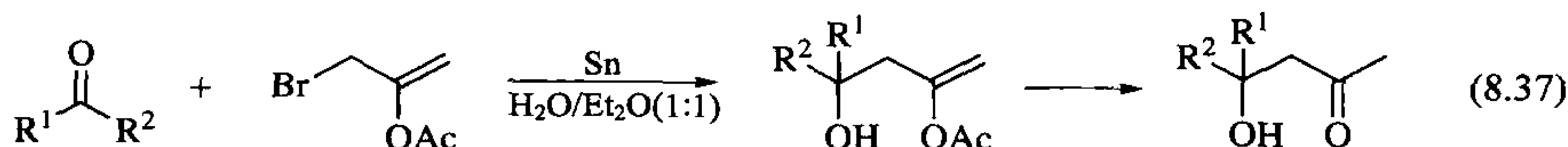
1983 年，Nokami 等观察到，反应混合物的乙醚溶液中加入水可加速羰基化合物与二烯丙基锡二溴化物的烯丙基化反应[74]。以乙醚/水混合物（1∶1）作溶剂，苯甲醛可被烯丙基化，反应 1.5 h，产率 75%；而使用各种有机溶剂，如乙醚、苯或乙酸乙酯，相同的反应即使进行了 10 h，产率也仅小于 50%。如果采用烯丙基溴化物、金属锡和催化量的氢溴酸，反应能取得同样的成功。在后一种情况时，若将金属铝粉或铝箔加入到反应混合物中也能大大提高产物的产率。但是，在这类反应中采用烯丙基氯化物并不成功。反应也能在分子内进行。在水介质中结合使用铝、锡和氢溴酸，带有烯丙基卤官能团的酮能被环化成五元和六元环[75]。醛也能进行类似的反应[76]。金属锡促进的羰基化合物的分子内烯丙基化反应是立体控制的，给出环状产物，并有高的非对映选择性（反应式 8.35）。



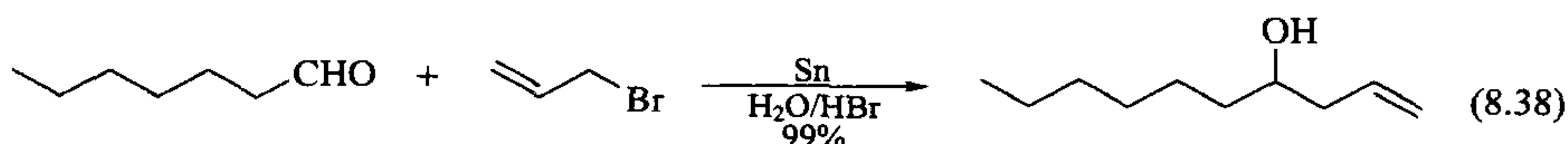
之后，Torii 等发现，以醇/水/乙酸混合物为溶剂，在锡-铝参与的烯丙基化反应中能以较便宜的烯丙基氯化物替代烯丙基溴化物[77]。化学计量的铝粉与化学计量或催化量的锡结合使用都很有效。Wu 等报道，较高的反应温度可替代使用铝粉的反应条件[78]。在较高的反应温度下，从 1,4-苯醌经氯化铁氧化可得到烯丙基醌。同样，以电化学方式实现的烯丙基化反应能在水/有机溶剂混合物中进行，其优点是有机锡试剂能被循环使用[79]。

Otera 等将锡参与的烯丙基化反应扩展到 2-取代的烯丙基溴化物[80]。采用 2-溴-和 2-乙酰氧基-3-溴-1-丙烯，锡参与的烯丙基化反应生成相应的官能化的偶联产物（反应式 8.36 和 8.37）。对于 2,3-二溴丙烯，尽管有乙烯基溴基团存在，反应仍完全以烯丙基化的途径进行。其他的亲电试剂，如氰基（—CN）或酯基（—COOR），并不参加该反应。


(8.36)

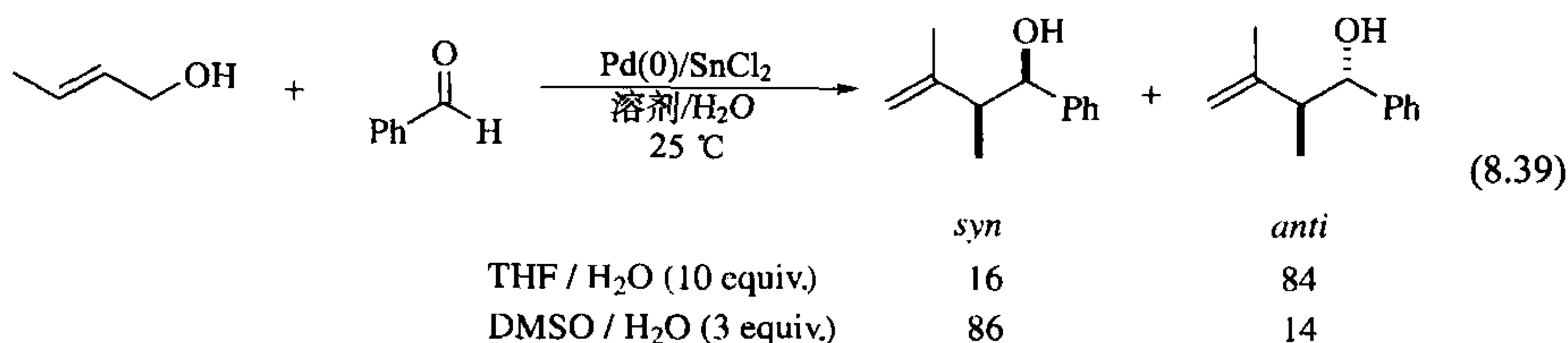

(8.37)

已研究了有机锡中间体的性质。研究发现，当烯丙基溴化物与锡在水介质中反应时，首先生成烯丙基锡(Ⅱ)溴化物，然后，接着生成二烯丙基锡(Ⅳ)二溴化物（参见章节 6.4.1，反应式 6.12b)。两个有机锡中间体中的任一个都能与羰基化合物反应，给出相应的高烯丙基醇。但是，研究发现，锡(Ⅱ)物种比锡(Ⅳ)物种更活泼（反应式 8.38）[81]。


(8.38)

Luche 发现，通过超声波照射而不是加入铝粉和氢溴酸也能促进锡参与的烯丙基化反应[82,83]。饱和氯化铵-水/THF 溶液替代水/THF 能大大提高反应产率。当醛和酮的混合物参加反应时，高选择性地进行醛烯丙基化反应。

若加入钯催化剂，$SnCl_2$ 参与的羰基化合物的水相烯丙基化反应可采用烯丙基醇（反应式 8.39）[84]或羧酸酯[85]为反应底物。2-丁烯醇反应的非对映选择性与采用的溶剂有很大关系。当水和 THF 或 DMSO 结合作为混合溶剂，而不是单独采用有机溶剂时，反应的非对映选择性得到改进。

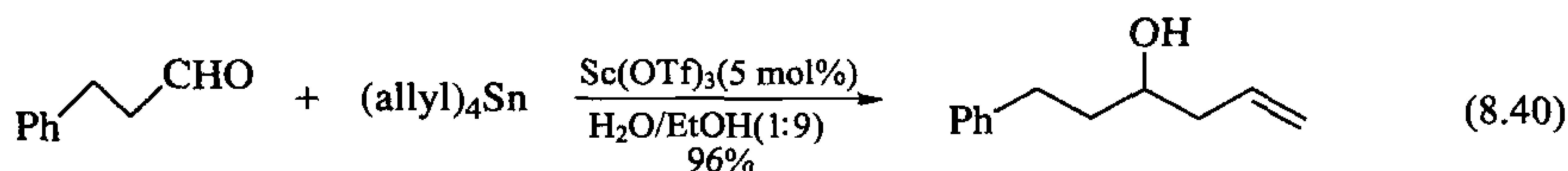

(8.39)

	syn	*anti*
THF / H_2O (10 equiv.)	16	84
DMSO / H_2O (3 equiv.)	86	14

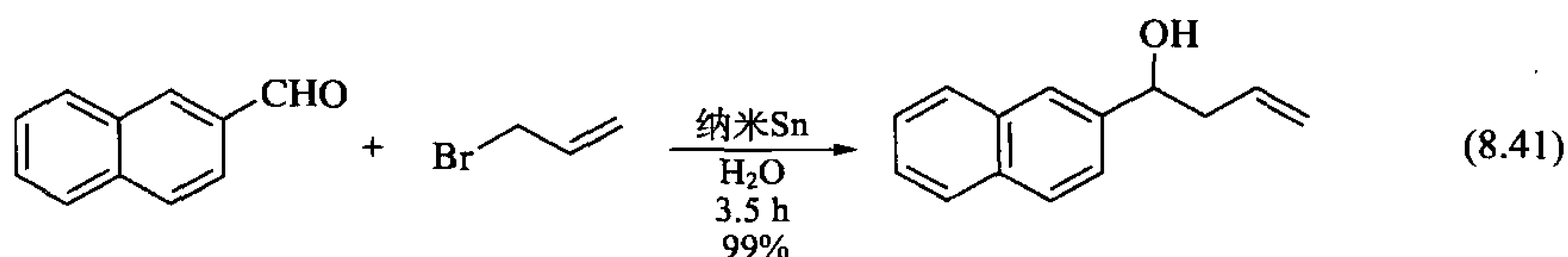
通过使用预先形成的有机锡试剂，而不是金属锡，可以实现羰基化合物的水相烯丙基化、丙二烯基化和炔丙基化反应[86~88]。例如，许多羰基化合物与四烯丙基锡化物的烯丙基化反应能成功地在水介质中进行，反应的催化剂是三氟甲磺酸钪（反应式 8.40）[89]。相转移催化剂（PTC）有助于锡参与的烯丙基化反应在室温下进行，而不需要任何其他的辅助措施[90]。

近来有报道，在蒸馏水或自来水中纳米锡参与的醛或酮的烯丙基化反应以高产率给出高烯丙基醇，而不需要任何其他的辅助条件，如加热或超声作用或酸性反应介质（反应式 8.41）[91]。β-酮醛和官能化的亚胺化合物与二烯丙基二溴化锡

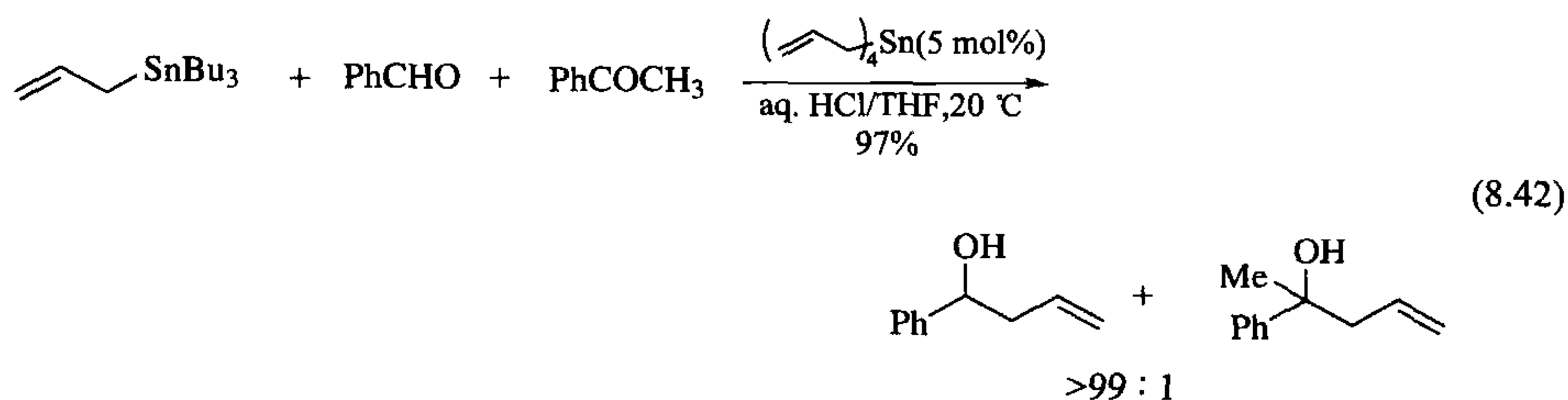
的烯丙基化反应给出非共轭的（skipped）和共轭的二烯化合物[92]。在酸性水介质中，采用锡催化剂，醛能与 $CH_2{=}CHCH_2SnBu_3$ 进行烯丙基化反应。在水/HCl 和 THF 混合溶剂中，加入 5 mol%的 $(CH_2{=}CHCH_2)_4Sn$ 或 $SnCl_4$，醛和酮的竞争反应显示出完全的醛选择性（反应式 8.42）[93]。



(8.40)

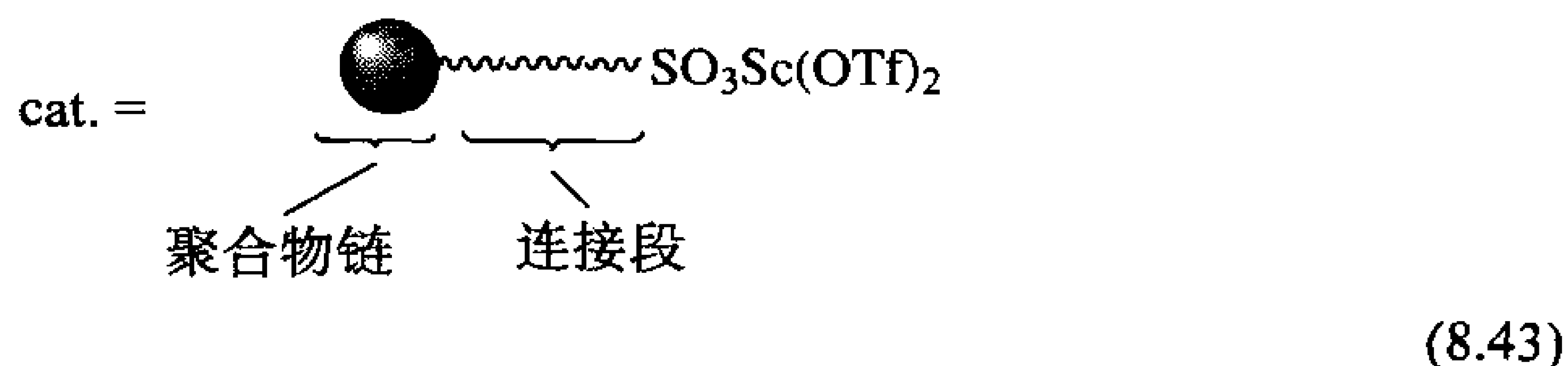


(8.41)

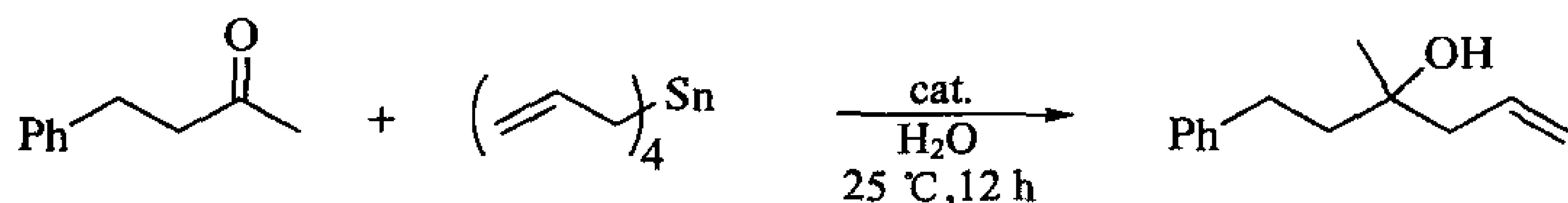


(8.42)

甲基三氯化锡和三氯化铟能促进醛对环状烯丙基锡的加成反应给出较高产率的相应的高烯丙基醇[94]。Bu_4NBr/PbI_2 能被用作醛与烯丙基锡试剂的水相烯丙基化反应的高效催化剂[95]。对于芳香醛与三(*n*-丁基)(2-丁烯基)锡化物的水相反应，不采用任何其他的非质子溶剂，不论底物的 *E*/*Z* 几何构型如何，都能实现高的 *syn* 选择性。已开发了 Lewis 酸与表面活性剂结合的催化剂（Lewis acid surfactant combined catalyst，LASC），并应用于 Lewis 酸催化的烯丙基锡进行的水相烯丙基化反应[96]。钪催化剂 $PhSO_3Sc(O_3SCF_3)_2$ 通过戊基苯基戊基桥被连接到二乙烯基苯交联的聚苯乙烯上，从而制备了聚合物负载的钪催化剂。该催化剂在水中有活性，一些形成 C—C 键的反应能顺利进行，产率很高（反应式 8.43）[97]。



(8.43)



在二氯甲烷/水两相体系中，25 ℃下，有 $SnBr_2$ 存在时，1-溴-2-丁烯与醛的加成反应给出 1-取代的戊-3-烯-1-醇，反应具有 α-区域选择性；而有 $SnBr_2$-Bu_4NBr 时，与醛的加成反应则得到 γ-区域选择性的产物，1-取代-2-甲基-丁-3-烯-1-醇（反应式 8. 44）[98]。

Br + $C_6H_{13}CHO$ —($SnBr_2$, CH_2Cl_2/H_2O)→ OH, C_6H_{13} + OH, C_6H_{13}

α-产物　　γ-产物　　(8.44)

	α-产物	γ-产物
加入1 equiv. Bu_4NBr	9%	91%
不加Bu_4NBr	91%	9%

结合使用氯化亚锡和催化量的氯化铜或铜，醛的烯丙基化反应能在水介质中进行[99]。在水中，很高浓度下，在铜(Ⅰ)催化反应的过程中生成了烯丙基三卤代锡化物中间体，原位探测为此提供了间接（NMR，CV）和直接（MS）的证据（图示 8. 6)。亲水的钯络合物能有效地催化羰基化合物与烯丙基氯化物或与烯丙醇（有 $SnCl_2$ 存在）的烯丙基化反应，反应在水/有机两相体系中进行，这使产物容易分离，同时，从反应混合物中很容易回收有机溶剂[100]。将 $TiCl_3$ 和 $SnCl_2$ 结合使用对烯丙基化反应也是有效的[101]。

$$SnCl_2 + 2\,CuCl_2 \xrightarrow{H_2O} 2\,Cu(aq.)^+Cl^- + SnCl_4$$

$Cu(aq.)^+$ + X ⟶ [X, $Cu(aq.)^+$] —$SnCl_2$→ [$SnXCl_2$, $Cu(aq.)^+$] —RCHO→ OH, Ph

图示 8. 6

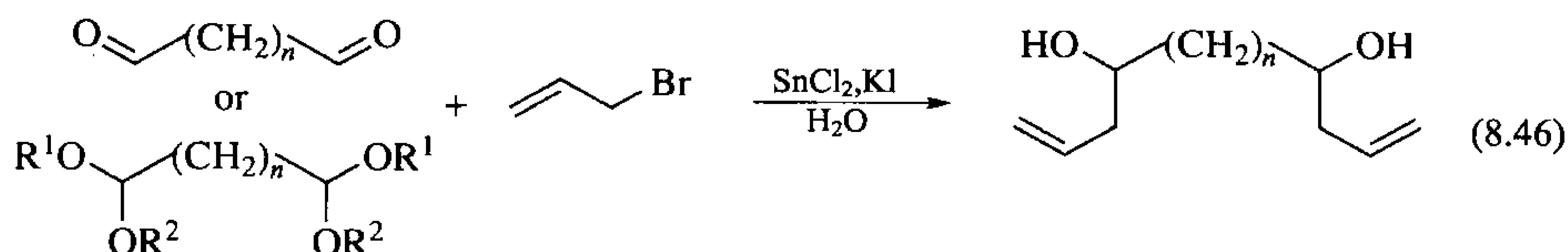
以烯丙醇为烯丙基化试剂，钯催化的醛羰基的固相烯丙基化反应已有报道。有 $SnCl_2$ 存在时，在不同的溶剂（DMSO 和含水的 DMSO）中，树脂键合的醛（Merrifield 树脂）与烯丙醇（如 $MeCH{=}CHCH_2OH$）的烯丙基化反应给出高烯丙基醇（反应式 8. 45）[102]。

O, H + H_3C, OH, Ph, H —($PdCl_2(PhCN)_2$(6 mol%), $SnCl_2$(21 equiv.), DMSO/H_2O, 60%)→ OH, Ph, CH_3, O　　(8.45)

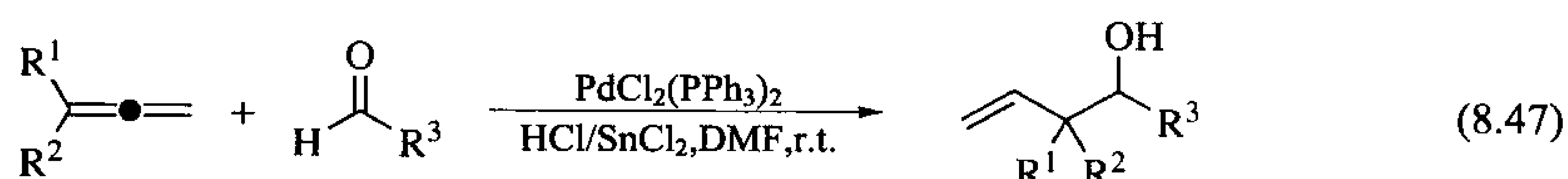
● = Merrifield树脂

syn : *anti* = 20 : 80

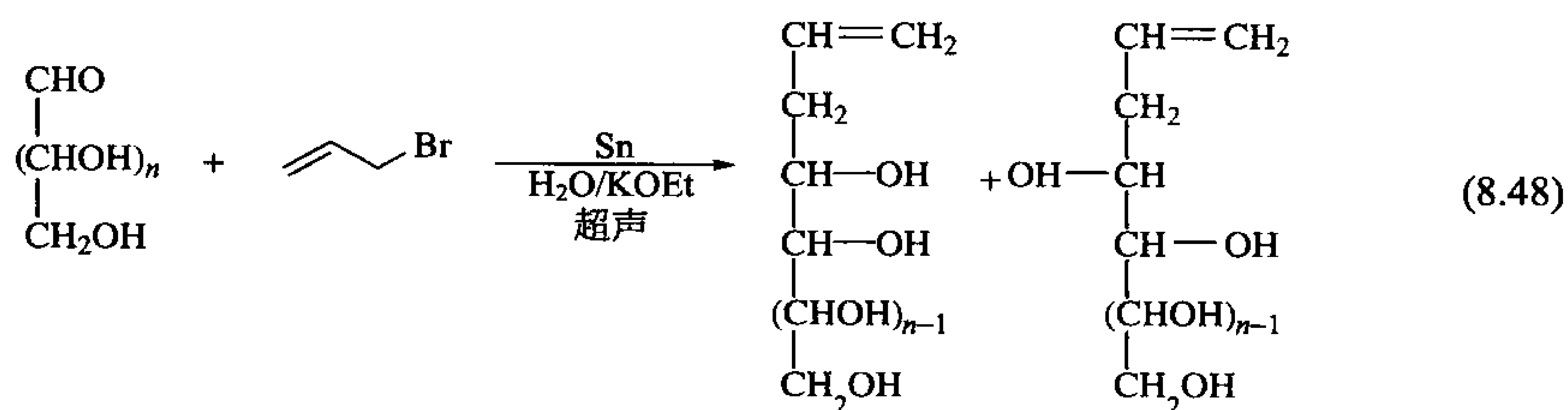
通过二醛或它们的缩醛与烯丙基溴、二氯化锡和碘化钾在水中或水/THF 中进行烯丙基化反应能以良好的产率制备双高烯丙基醇（反应式 8.46）[103]。在超声波作用下，发现 $SnCl_2$ 能有效地参与羰基化合物与烯丙基溴的水相 Barbier 反应，高产率地给出相应的高烯丙基醇，反应不需加入任何 Lewis 酸催化剂[104]。



在有 $PdCl_2(PPh_3)_2$，HCl 和 $SnCl_2$ 时，醛与丙二烯的高区域和立体选择性烯丙基化反应能在水/有机介质中顺利进行。例如，在以上的条件下，1,1′-二甲基丙二烯和 $SnCl_2$ 与苯甲醛的反应生成相应的羰基烯丙基化反应的产物，分离产率为 95%（反应式 8.47）。通过丙二烯的锡氢化反应和醛与原位生成的烯丙基三氯化锡进行的烯丙基化反应，醛与丙二烯的反应经两步很容易发生，从而得到最后的产物[105]。



1991 年，Whitesides 等首次报道，使用金属锡，在水/有机混合溶剂中进行的水相 Barbier-Grignard 反应可应用于糖的合成（反应式 8.48）[106]。生成的加成物经过多羟基化合物的臭氧化反应去保护和适当的后续衍生化反应可转化为高级碳的醛糖（aldose）。当 C-2 有羟基时，反应表现出更高的非对映选择性。但是，在相同反应条件下，C-2 位是 *N*-乙酰基时，没有观察到反应发生。



8.3.1.3 铟参与的反应

在很多金属参与的反应中，电子从金属到有机底物的迁移起着重要的作用。元素的电离电位（ionization potential）与其释放电子的能力直接相关。通过考察不同元素的第一电离电位[107]，可以发现，与其他在周期表中相邻的元素相比，铟的第一电离电位最低。事实上，铟的电离电位与大多数活泼的碱金属处于同一水平，而远低于锌或锡，甚至镁的电离电位（表 8.1）。另一方面，与这些

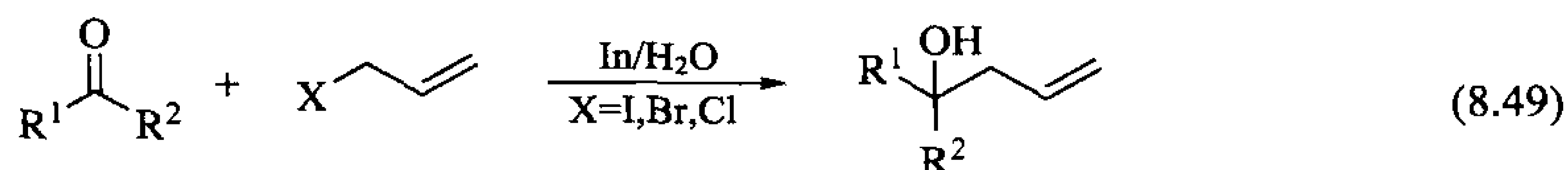
更活泼的碱金属不同，金属铟对沸水或碱并不敏感，在空气中也不易生成氧化物。铟的这些特殊性质表明，铟可被优选为参与水相 Barbier-Grignard 类型反应的金属。

表 8.1 某些金属的第一电离电位

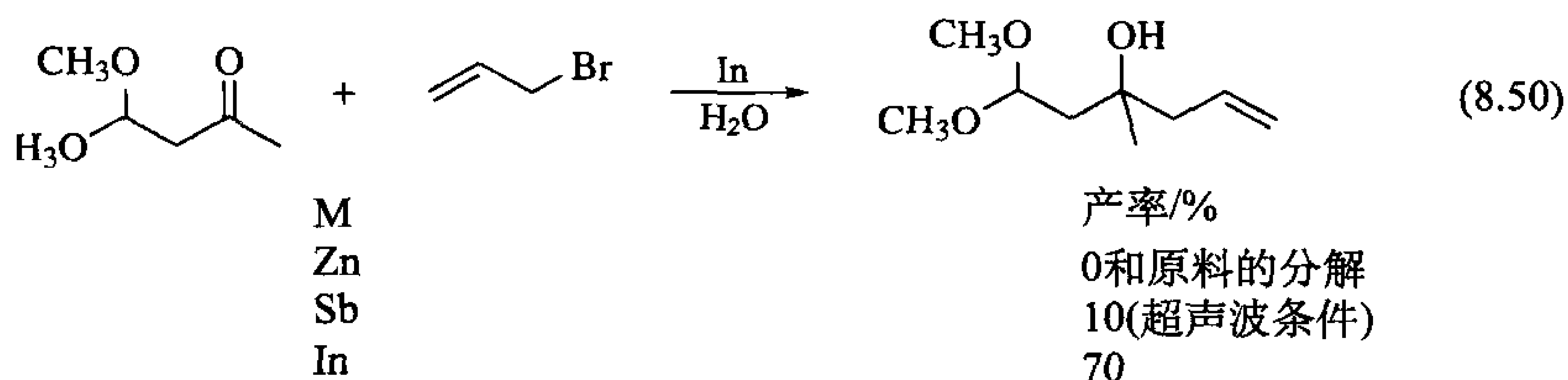
金属	铟	镁	锌	锡	锂	钠
第一电离电位/eV	5.79	7.65	9.39	7.43	5.39	5.12

引自 *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. 75th ed. Boca Raton: CRC Press, 1994.

1991 年，Li 和 Chan 报道了应用金属铟参与水中 Grignard 类型的反应（反应式 8.49）[108]。当铟参与水中烯丙基化反应时，不需任何促进剂，在室温下进行得很顺利，而采用锌和锡时，通常需要酸催化、加热或超声波作用。尽管底物中有对酸敏感的缩醛基官能团，采用金属铟参与的方法，在温和的反应条件下仍有可能实现甲基酮的烯丙基化（反应式 8.50）。而且，在相同的条件下能进行 2-(溴代甲基) 丙烯酸乙酯与羰基化合物的偶联反应，很容易地得到各种羟基酸，包括唾液酸等。



(8.49)



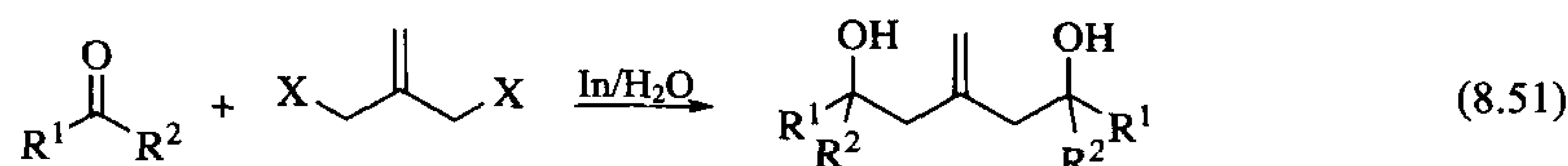
(8.50)

之后，Araki 等发现，催化量的三氯化铟结合使用金属铝或锌能促进醛和酮的烯丙基化反应[109]。该反应特别能在 THF/水混合溶剂（5∶2）中室温下进行，虽然与化学当量的铟参与的相同反应相比，转化率非常低，且需数日才能完成。当反应在无水 THF 中进行时，产率显著下降，而副反应，如还原到醇的反应，有所增加。Al-$InCl_3$ 或 Zn-$InCl_3$ 结合使用得到类似的结果。

Whitesides 等考察了在水中烯丙基结构单元上的取代基对铟参与反应的影响，同时发现，采用铟在室温下反应的结果与锡参与的在回流条件下的反应结果相当[110]。以 0.1 N* 盐酸代替水作介质进一步加速了反应。也可以借助预先生成烯丙基氯化铟来实现这个转化。

* N 为非法定单位，为尊重原著，本书依沿用这一用法。

铟参与的2-卤代甲基-3-卤代-1-丙烯与羰基化合物的水中反应生成双烯丙基化产物（反应式8.51）[111]。铟参与的1,3-二溴丙烯与羰基化合物的水中双烯丙基化反应主要生成1,1-双-烯丙基化产物[112]。

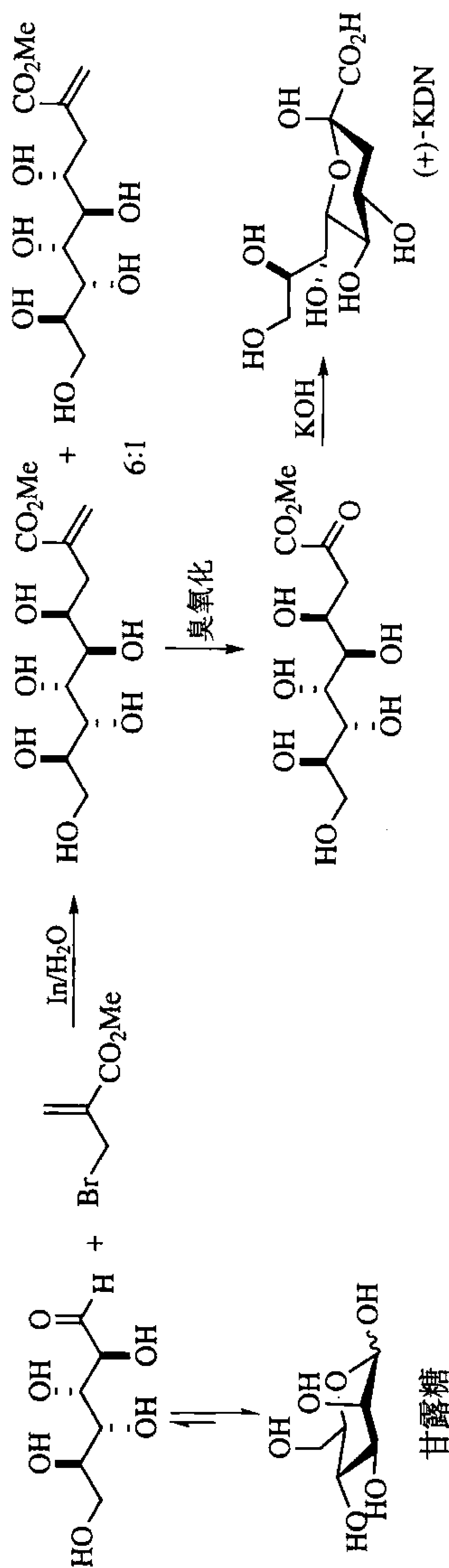


Marshall等报道了铟参与的水介质中进行的烯丙基化反应，烯丙基锡与氯化铟结合使用[113]。烯丙基铟被认为是反应的中间体。通过3-溴-2-氯-1-丙烯，铟参与的各类醛的烯丙基化反应能在水中非常有效地进行。接着，产物在甲醇中经臭氧处理，再以硫化钠后处理，高产率地给出所希望的羟基酯[114]。

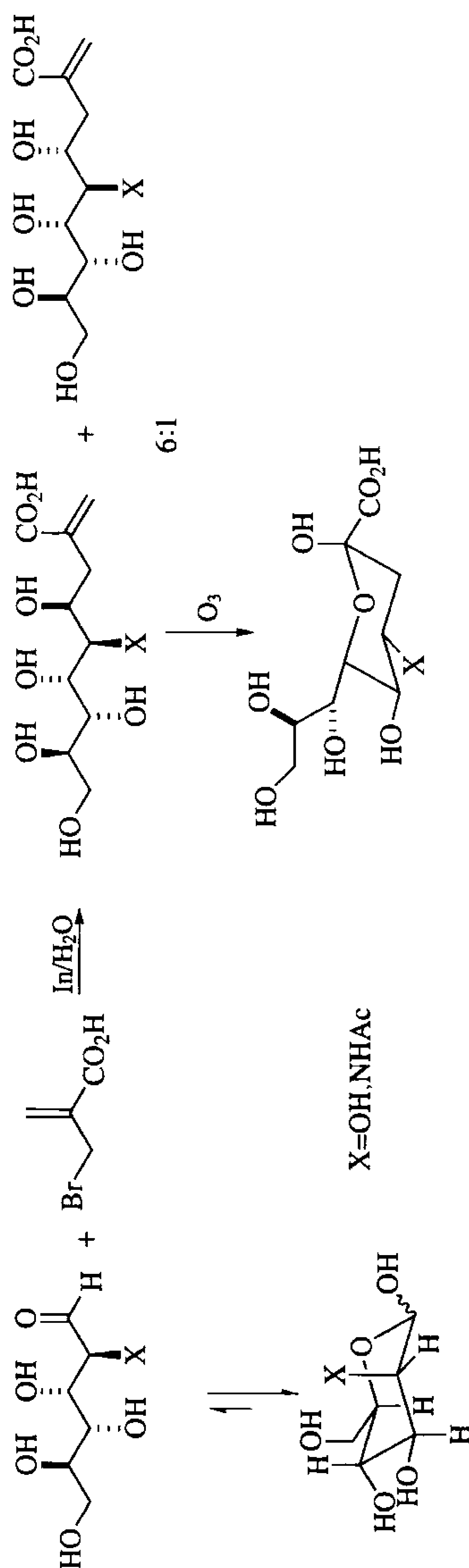
由于其出色的反应性能，铟参与的水中反应在天然产物合成中得到广泛应用。Chan和Li报道[115]通过铟参与的水中烯丙基化反应可实现（+）-3-脱氧-D-甘油-D-半乳糖-壬酮糖酸（KDN）的高效合成（图示8.7）。对于类似的3-脱氧-D-甘露糖-2-辛酮糖酸（KDO）的合成，起初仅得到并不期望的另一个非对映异构体。但是，通过新生成的立体中心的断裂[116]，完成了KDO的常规合成[117]。与锡参与的反应相反，对于在C-2位上有*N*-乙酰基的底物，铟参与的反应也能发生。Whitesides等报道，按此合成策略可合成*N*-乙酰基甘露糖胺丙酮酸（*N*-acetyl-neuraiminic acid）[118]以及其他唾液酸衍生物。在这些唾液酸衍生物的合成中，形成碳-碳键的一步反应，采用金属铟是最关键的。经过铟参与的2,3：4,5-二-*O*-异亚丙基-D-阿拉伯糖的烯丙基化反应可合成KDO[119]。此时，由于α-羟基被保护，主要产物就是所期望的产物。接着，Chan等通过铟参与的α-(溴甲基)丙烯酸与糖的烯丙基化反应，将业已成熟的唾液酸的合成路线缩短到仅用两步。采用同样的方法，还合成了KDN和*N*-乙酰基甘露糖胺丙酮酸[112]。Schmid等将铟参与的烯丙基化反应应用于脱氧糖的合成[120]以及在合成碳水化合物的更高同系物时的碳链增长[121]。铟参与的反应能“容忍”烯丙基卤化物上的羧酸官能团（图示8.8）[122,123]。这样，当以2-(溴甲基)丙烯酸代替酯直接与羰基化合物和铟反应时，能以良好的产率得到相应的γ-羟基-α-亚甲基羧酸。

通过铟参与的低级碳水化合物和3-溴代丙烯基-2-磷酸二甲酯（**8.4**）的水相偶联反应可以合成KDN和*N*-乙酰基甘露糖胺丙酮酸的磷酸同系物**8.2**和**8.3**（图示8.9）[124]。

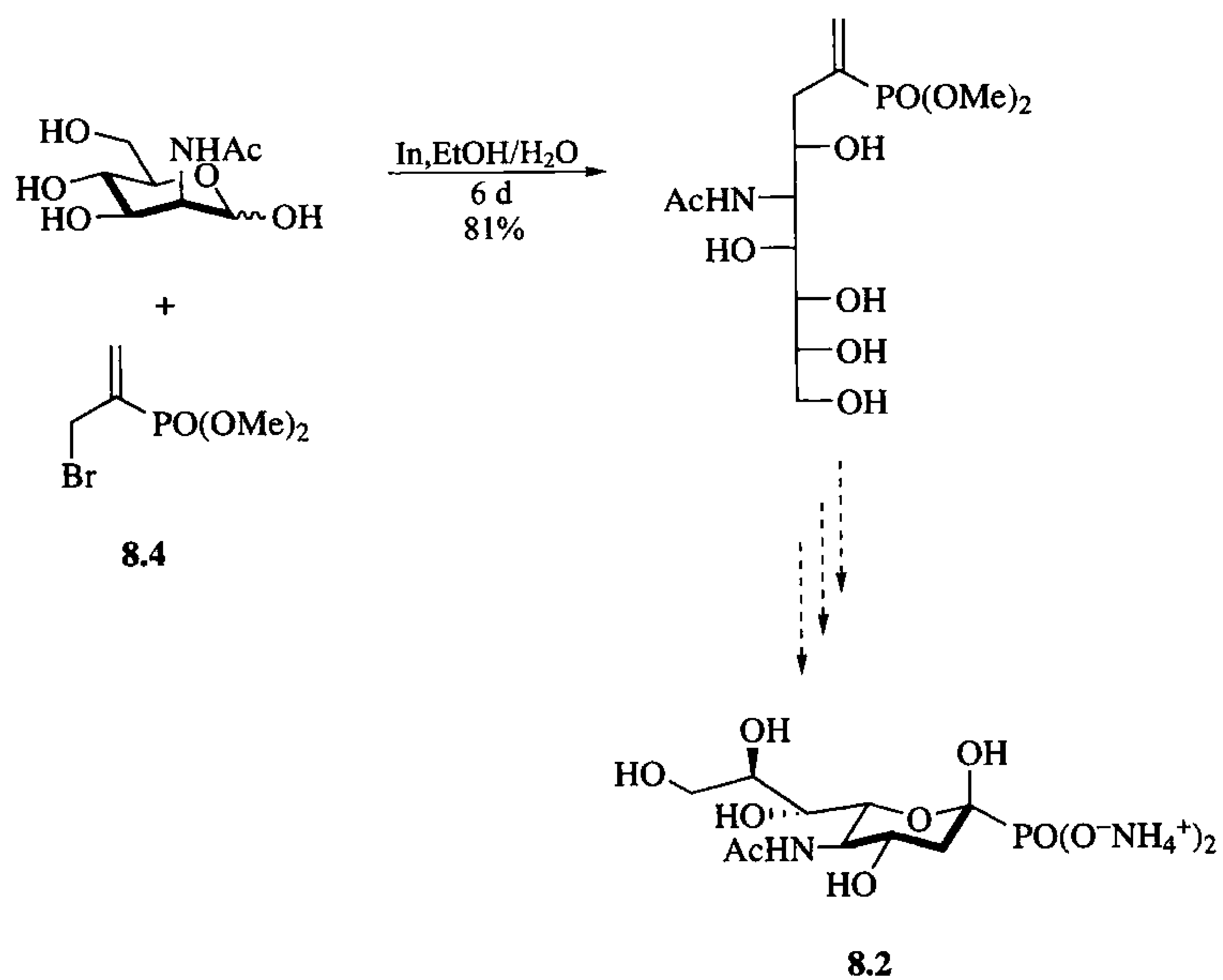
Loh等报道了铟参与的葡萄糖衍生的醛与烯丙基溴的反应[125]。反应的非螯合产物为主要的非对映异构体。采用有机共溶剂提高了非对映选择性。加入三氟甲磺酸镱［$Yb(OTf)_3$］既能加大反应活性，又提高了非对映选择性。可烯醇化的1,3-二羰基化合物在水介质中可进行有效的羰基烯丙基化反应（反应式8.52）[126]。采用烯丙基溴或烯丙基氯，再结合使用锡或铟，能成功地使许多1,3-

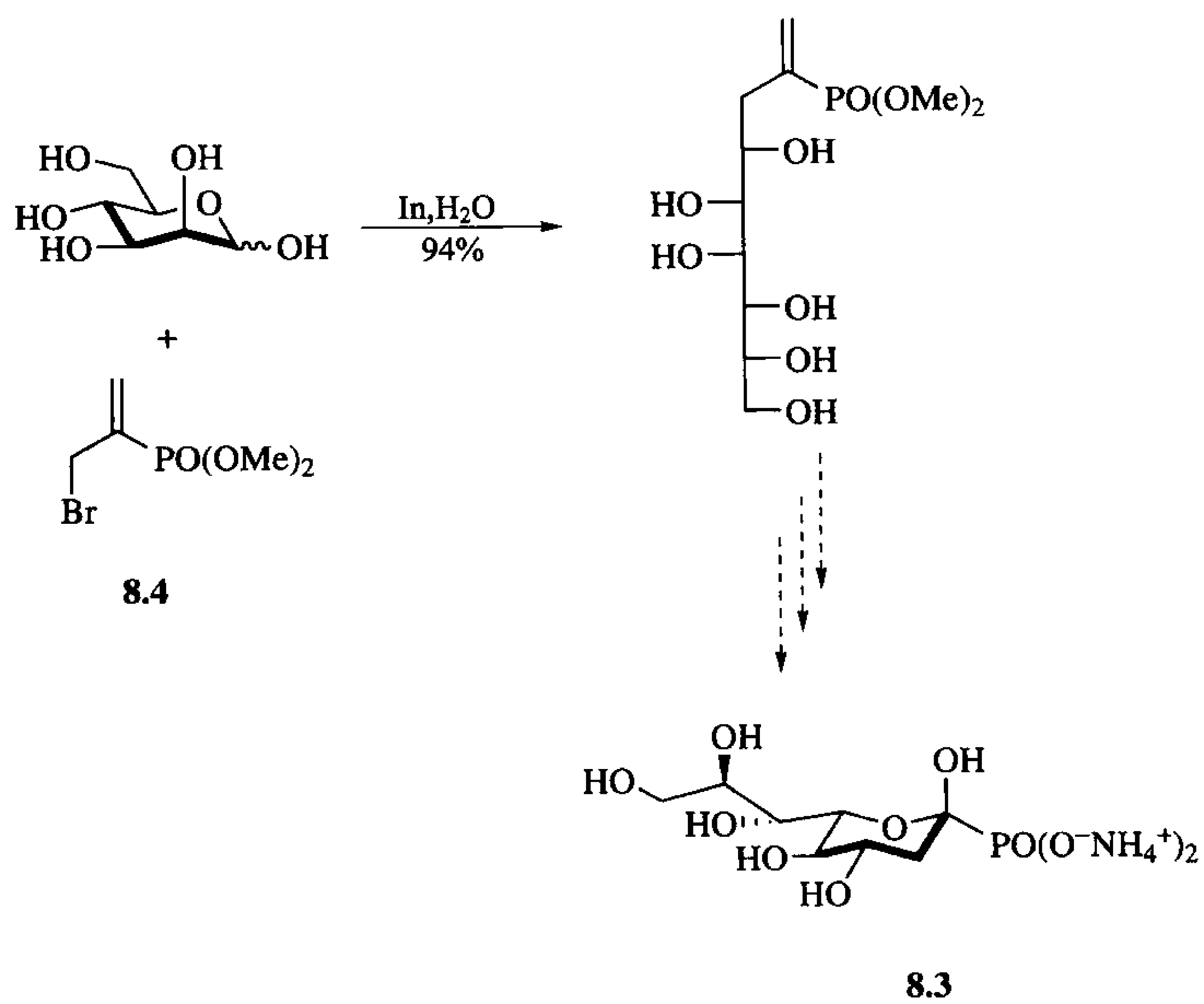


图示 8.7



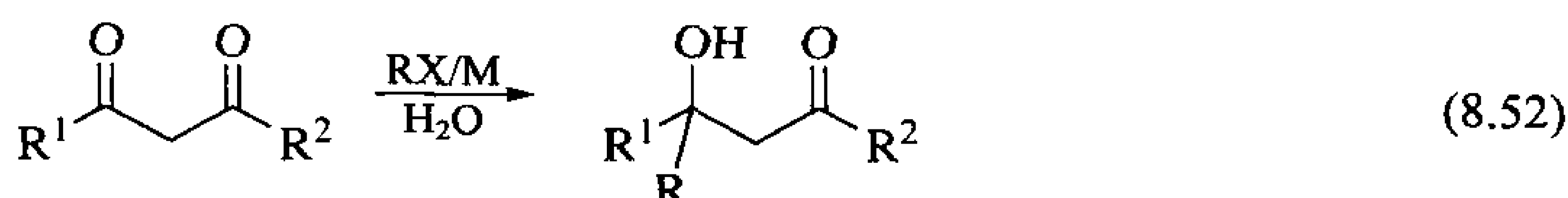
图示 8.8


HO
NHAc
O
HO
HO
OH
In,EtOH/H2O
6 d
81%
+
PO(OMe)2
Br
8.4
PO(OMe)2
OH
AcHN
HO
OH
OH
OH
OH
HO
OH
HO
O
PO(O-NH4+)2
AcHN
HO
8.2

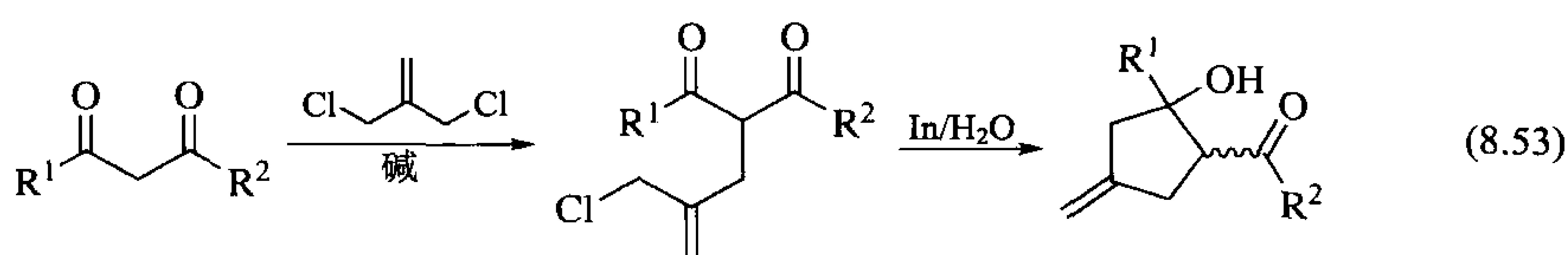

HO
OH
O
HO
HO
OH
In,H2O
94%
+
PO(OMe)2
Br
8.4
PO(OMe)2
OH
HO
HO
OH
OH
OH
OH
HO
OH
HO
O
PO(O-NH4+)2
HO
HO
8.3

图示 8.9

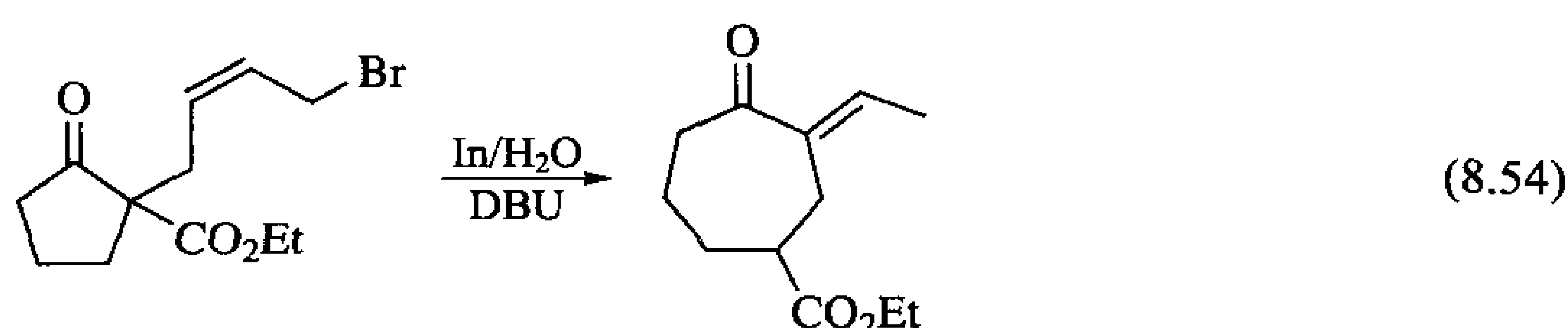
二羰基化合物烯丙基化。该反应很容易应用于环戊烷衍生物的合成（反应式8.53）[127]。水中烯丙基化反应也能应用于从 *gem*-二氟烯丙基卤化物制备 α,α-二氟高烯丙基醇[128]。Li 及其同事发展了水相 Barbier 类型的反应，应用于碳环的扩环合成（反应式 8.54）[129]。通过采用水中铟参与的 Barbier 类型反应引入两个碳原子，五、六、七、八和十二元环被分别扩展成七、八、九、十和十四元环的衍生物。采用水作溶剂对该反应的顺利进行起很关键的作用。类似的扩环反应在有机溶剂中没有获得成功。该扩环反应也已被应用于合成中等杂环[130]。同样，也报道了引入一碳的扩环反应[131]。



(8.52)

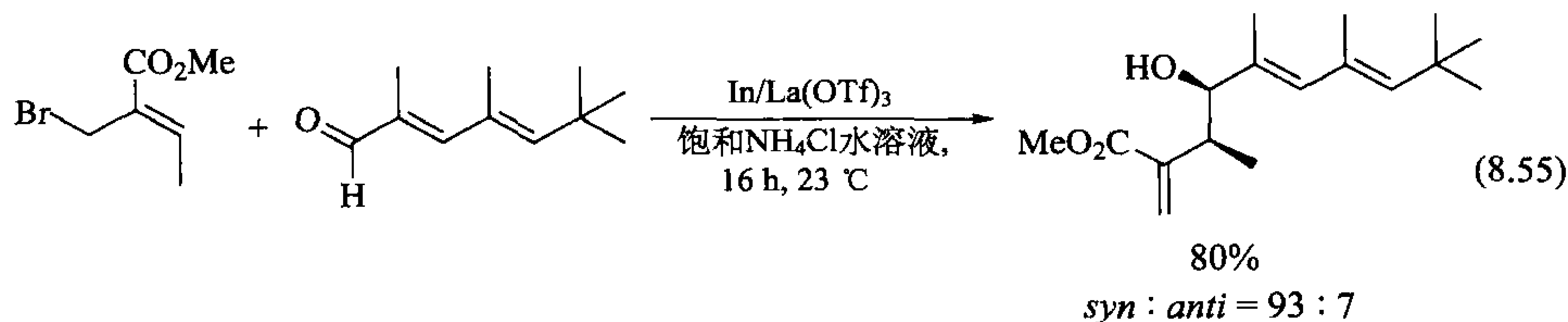


(8.53)



(8.54)

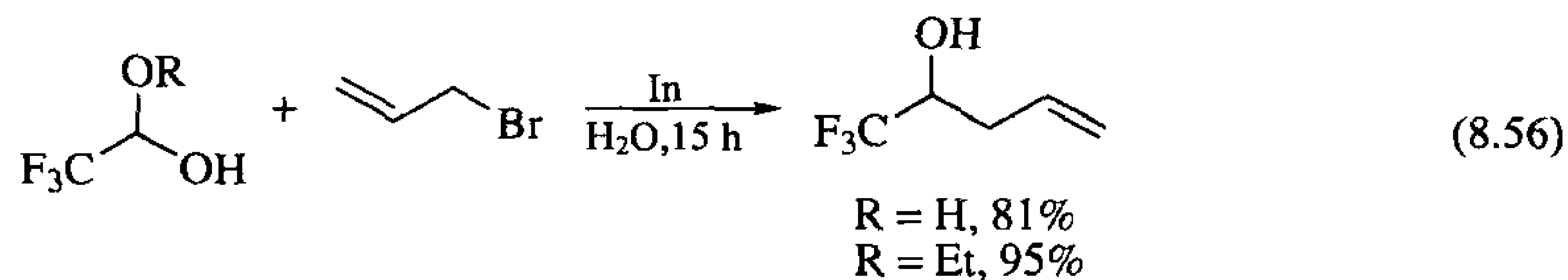
铟参与的不活泼的卤化物与醛的烯丙基化反应[132]可被用于制备合成 antillatoxin［一种海洋氰基细菌（*Lyngbya majuscula*）］的关键中间体[133]，这是目前从海洋植物中提取的鱼胶毒（ichthyotoxic）中最毒的化合物之一。(*Z*)-2-(溴代丁烯基）氯化物与醛在饱和氯化铵水溶液中超声波作用下进行铟参与的烯丙基化反应，生成所期望的关键中间体，非对映异构体混合物（1∶1）的产率为 70%。之后，Loh 等[134]将卤化物改成 *Z*-2-(溴甲基)-2-丁烯酸甲酯，并与醛在相同的条件下进行偶联反应，以 80%的产率生成高烯丙基醇，而 *syn*∶*anti* 的选择性高达 93∶7（反应式 8.55）。



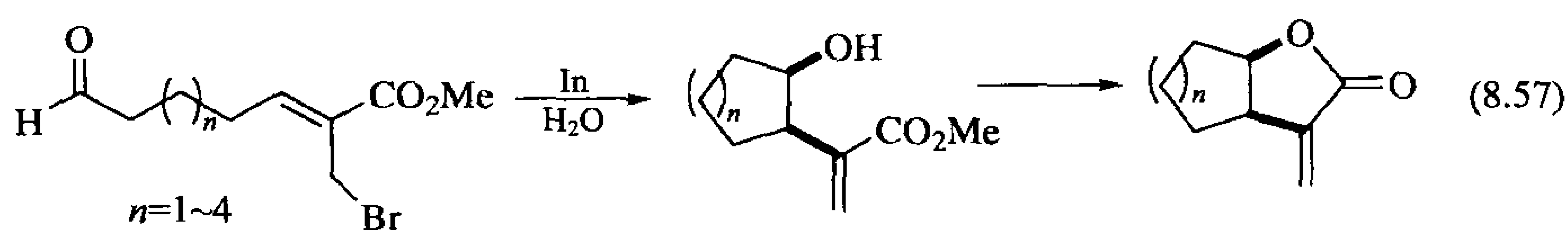
(8.55)

铟参与的三氟乙醛水合物（R＝H）或三氟乙醛乙基半缩醛（R＝Et）和烯丙基溴化物的水中烯丙基化反应生成 α-三氟甲基取代的醇（反应式 8.56）[135]。铟参与的氨基醛烯丙基化反应在水介质中立体选择性地生成 β-氨基醇[136]，三氟

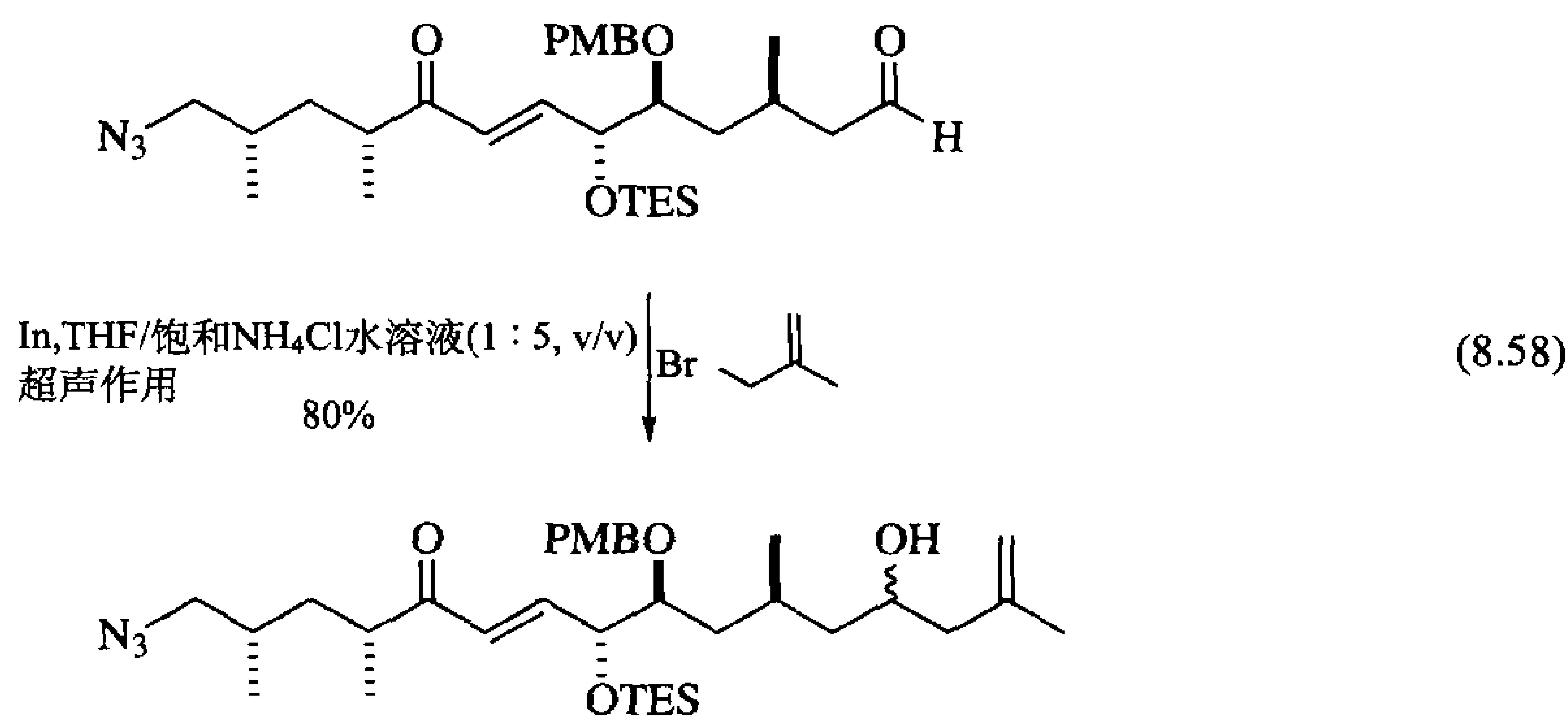
甲磺酸镧系化合物能促进该反应。水介质中铟参与的分子内碳成环反应产生或稠合的 α-亚甲基-γ-丁内酯（反应式 8.57）[137]。Forsythe 及其同事将铟参与的烯丙基化反应应用于制备合成 azaspiracid 的关键中间体（反应式 8.58）[138]。对于与原位产生的有机铟中间体的反应，其他潜在的活泼官能团，如叠氮化物、烯酮和酮等，并不与醛竞争。



(8.56)



(8.57)



(8.58)

8.3.1.4 区域和立体选择性

对于铟或其他化合物参与的水介质中羰基化合物的烯丙基化反应，通常是在烯丙基卤化物的多取代的碳上形成碳-碳键，而和卤素在原料中的位置无关。但是，正如 Chan 等[139]指出的，当烯丙基卤化物的 γ-位取代基足够大时（如三甲基硅基或叔丁基），碳-碳键在较少取代的碳上形成（图示 8.10）。可以得出以下的结论：

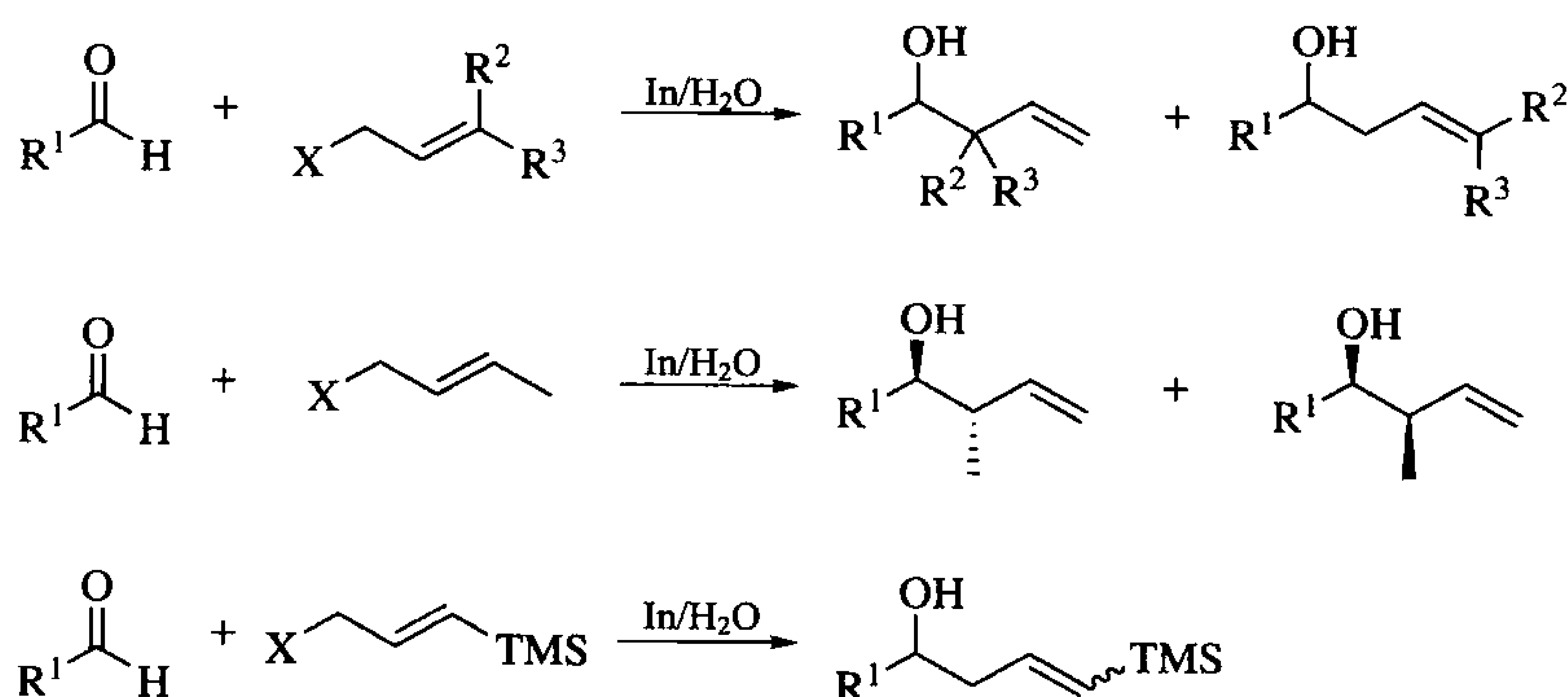
（1）一般来说，反应给出区域异构体，其取代基位于形成的碳-碳键的 α-位。

（2）区域选择性受取代基的尺寸大小控制，但不受取代度（degree of substitution）影响。当取代基的空间位阻大时（如 t-丁基或硅基），生成的优势区域异构体，其取代基远离形成的碳-碳键（在 γ-位）。

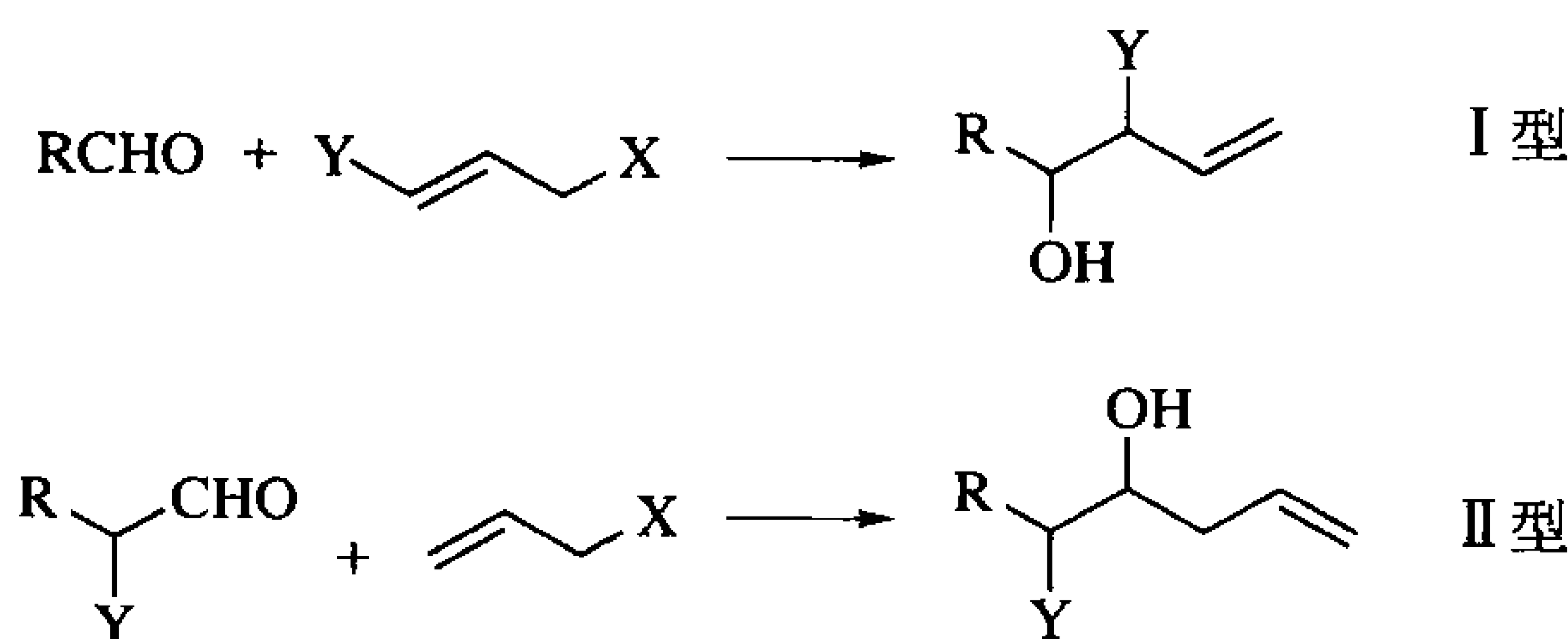
（3）区域选择性不被双键与取代基的共轭作用所控制。

（4）区域选择性与双键的几何构型无关，无论是(E)-还是(Z)-肉桂基溴化物都能和 1-丁醛偶联生成相同的区域异构体。

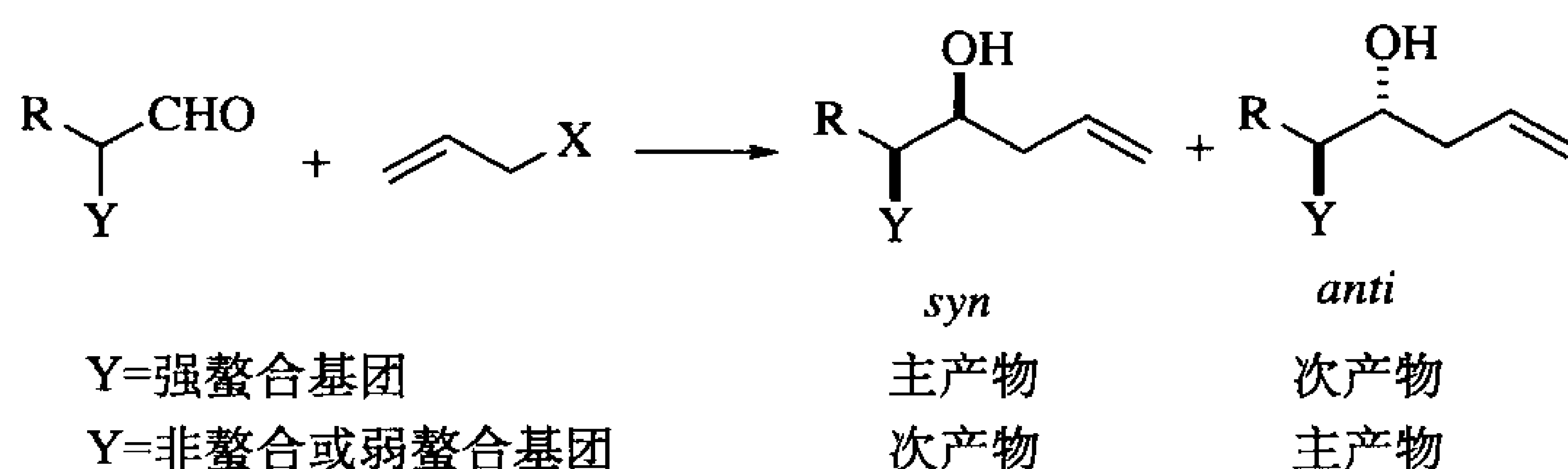
（5）区域选择性与双键上取代基原有的位置无关。水介质中反应的立体化学与有机介质中的反应在某些方面相类似。按照非对映选择性来区分，有两种可能的情况（类型Ⅰ和类型Ⅱ）（图示 8.11）。在类型Ⅱ中，反应既有利于 *syn*-非对映选择性，也有利于 *anti*-非对映选择性，取决于 α-取代基的性质（图示 8.12）。有强的 α-螯合基团，如羟基，则导致 *syn*-产物；而非 α-螯合基团，如甲基，则产生 *anti*-产物。但是，若有弱的 α-螯合基团（如烷氧基）存在时，有机溶剂中的烯丙基化反应通常有利于螯合控制的产物。而在有 α-烷氧基存在时，水介质中的反应则生成非螯合的产物[140]。这样，通过直接采用游离的羟基或者以烷氧基的形式保护羟基，有可能简单地使烯丙基化反应的非对映选择性反转。在类型Ⅱ的



图示 8.10

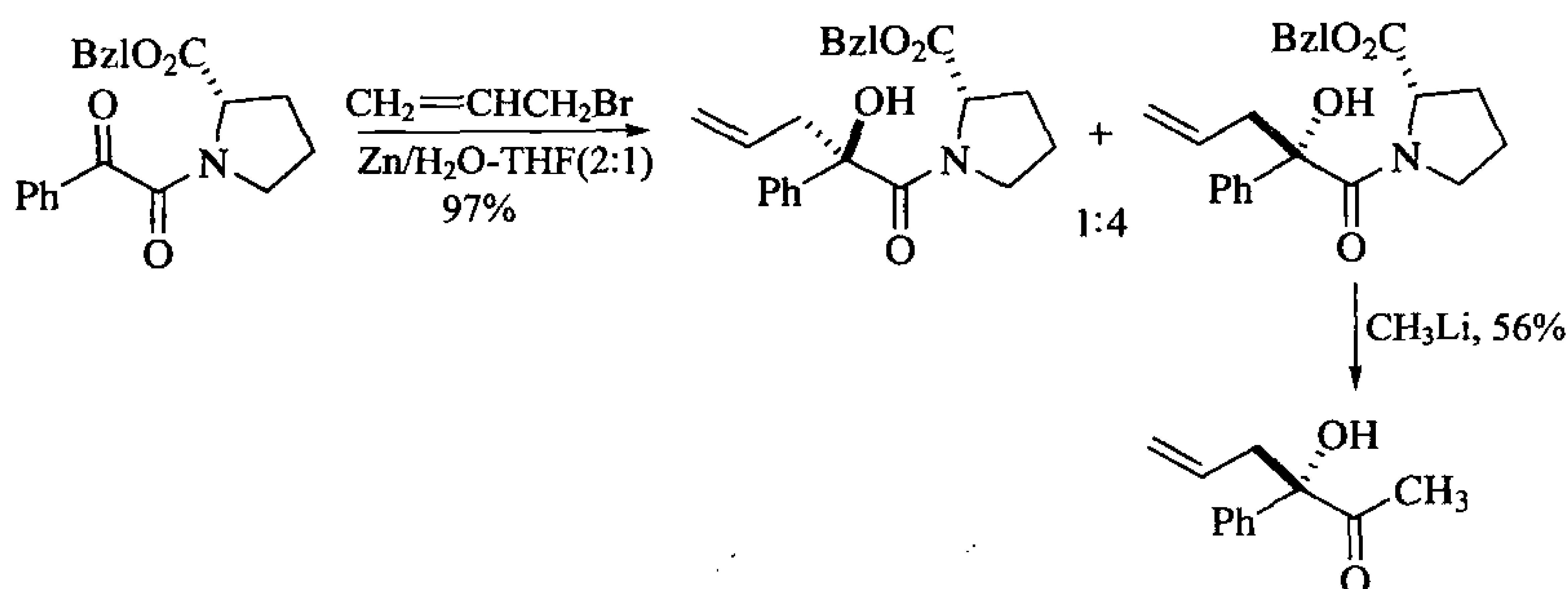


图示 8.11



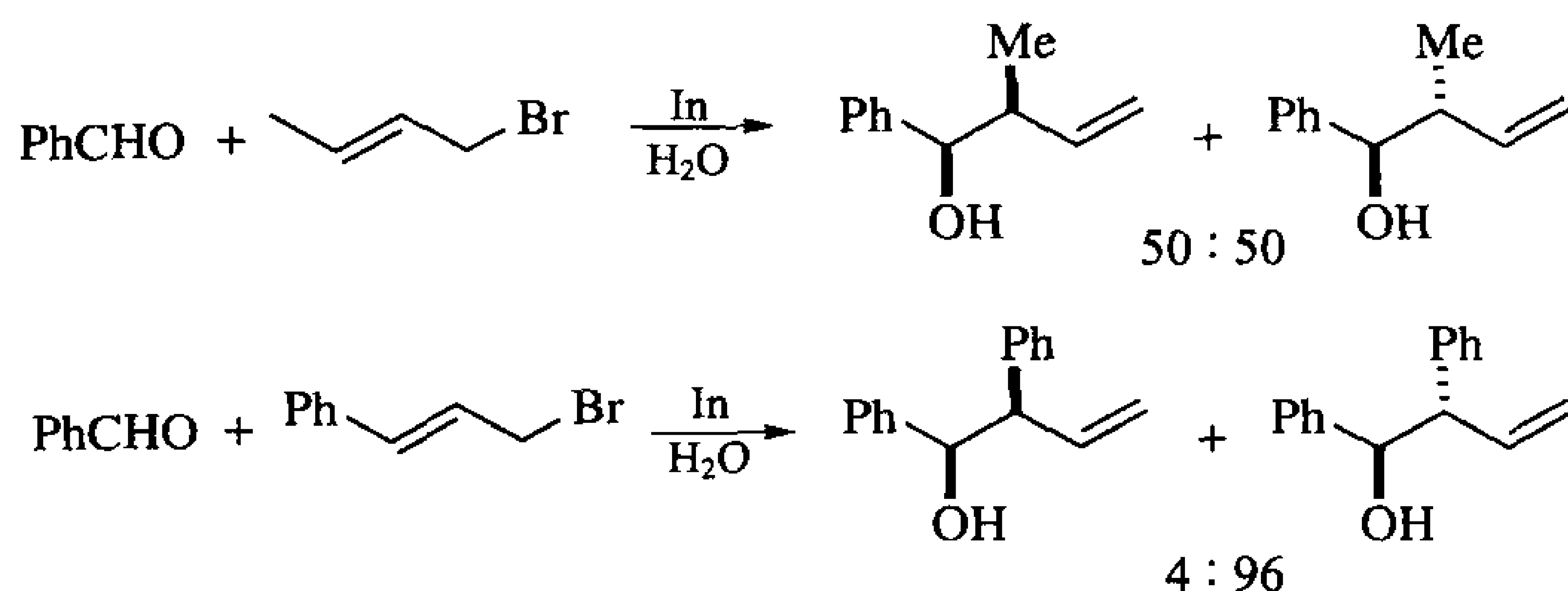
图示 8.12

情况下，原有的立体异构中心（stereogenic center）可远离羰基。从 Waldmann 做的关于烯丙基化反应非对映选择性的研究中可以找到这样的例子。反应以脯氨酸苄基酯为手性辅基，生成 α-羟基酰胺，非对映选择性在(4～5)∶1 之间(图示 8.13)[141]。分离非对映异构体后，接着与甲基锂试剂反应得到对映异构纯的醇。



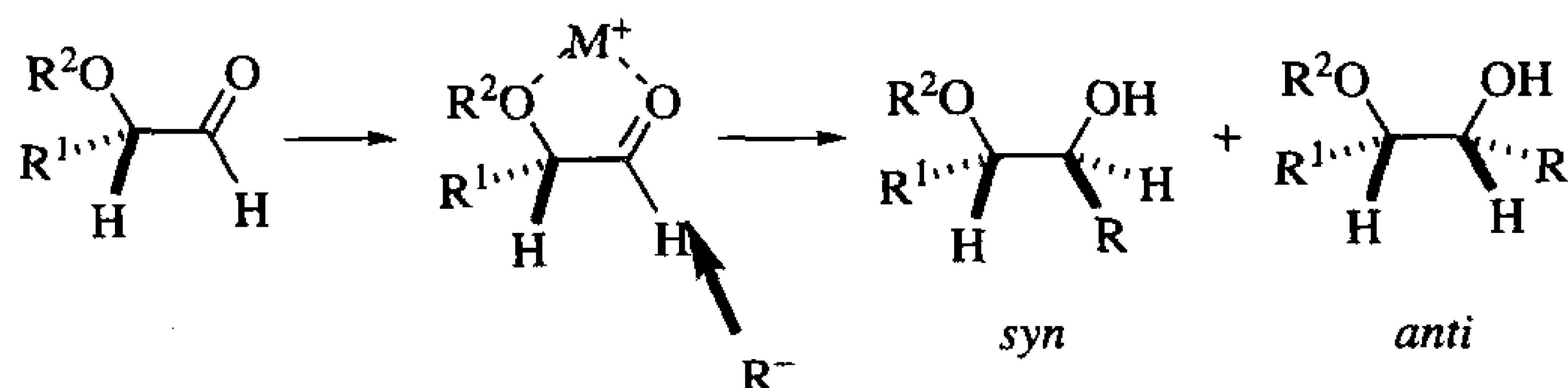
图示 8.13

类型Ⅰ的情况通常给出 *anti*-非对映选择性，这与在烯丙基溴的结构单元中双键的立体化学无关。非对映选择性（*anti*/*syn* 之比）受醛上取代基的立体尺寸大小控制。*anti*/*syn* 之比随醛的 R 基团或烯丙基溴上取代基尺寸的增加而增加(图示 8.14)。



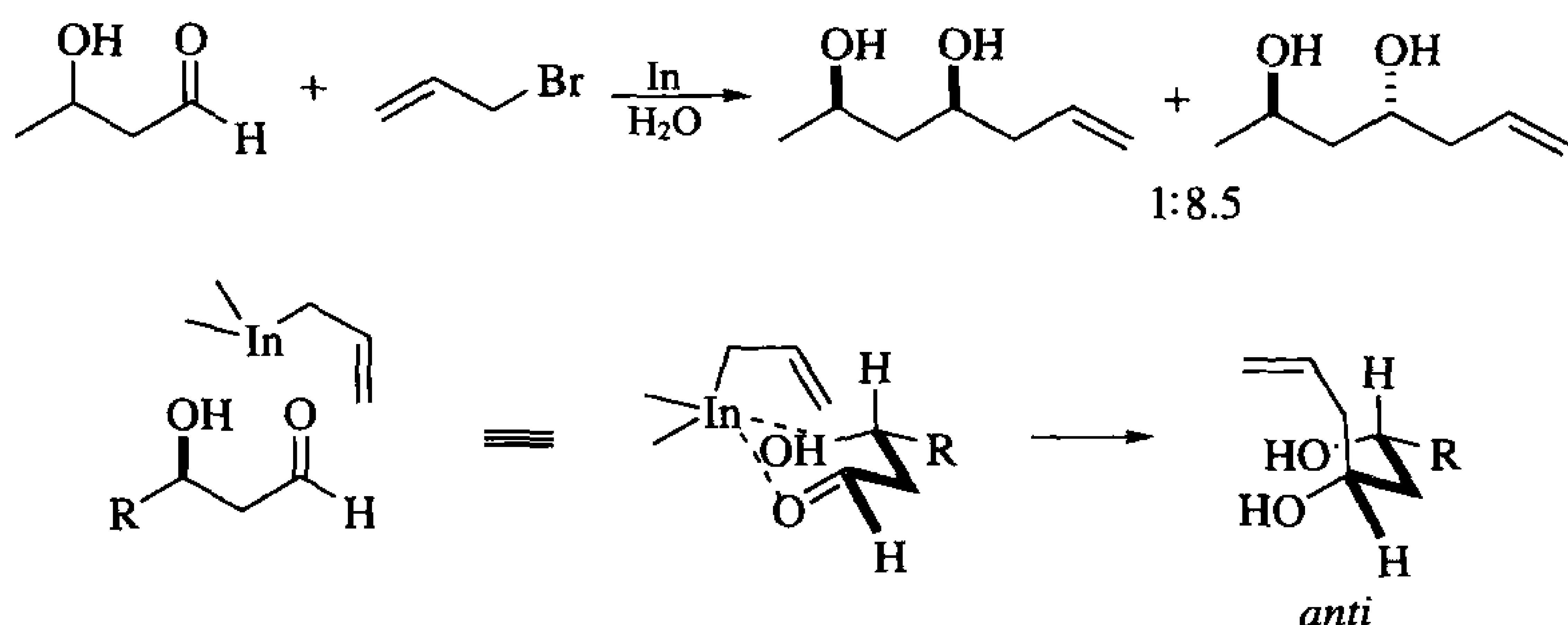
图示 8.14

通常，在有机溶剂中，C-亲核试剂对手性 α-烷氧基醛的加成是与 Cram 规则相反的（图示 8.15）。根据螯合控制的原理，可以合理地解释 *anti*-Cram 选择性[142]。在 α-烷氧基醛与烯丙基溴/铟的水中反应中也能观察到同样的 *anti*-选择性[143]。但是，对于 α-羟基醛和烯丙基溴/铟的烯丙基化反应，*syn*-异构体则是主要产物。在阿拉伯糖反应时，*syn*-选择性可高达 10∶1（*syn*∶*anti*）。在这种情况下，可能与以上的解释有一些不同，烯丙基铟中间体能与羟基及羰基同时配位，生成 *syn*-加成物。



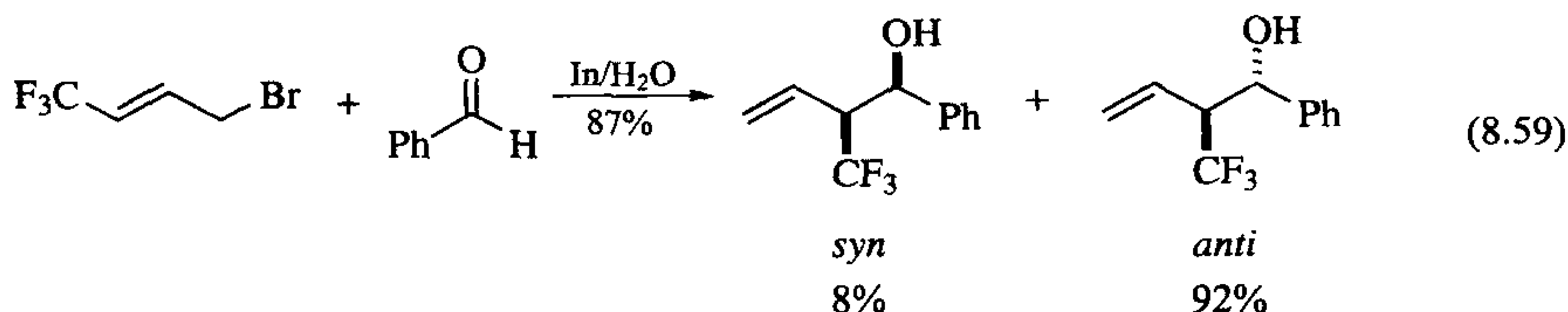
图示 8.15

对于 β-羟基丁醛与烯丙基溴/铟的水相烯丙基化反应，同样的配位形式被用来解释所观察到的 *anti*-选择性（图示 8.16）。所示的中间体导致 *anti*-产物。若羟基转化为相应的苄基或 *t*-丁基二甲基硅醚，反应则根本没有立体选择性，给出几乎等量的 *syn*-和 *anti*-产物，实验结果支持了分子内螯合的模型。



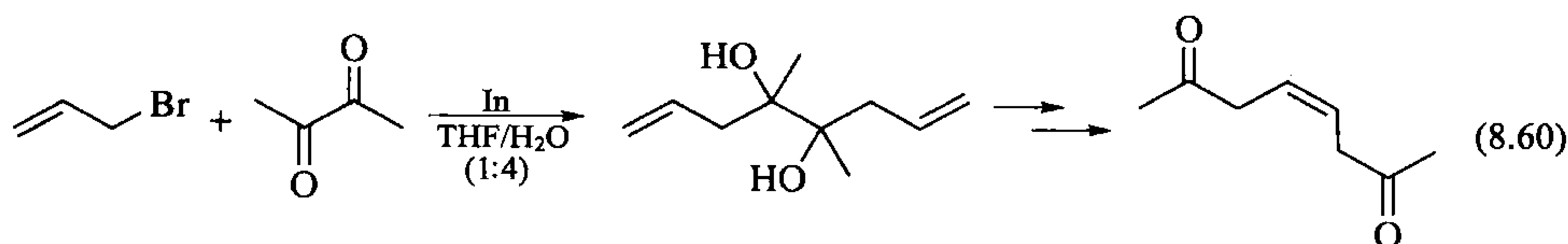
图示 8.16

在手性醛与取代的烯丙基卤化物的偶联反应中有可能将类型Ⅰ和类型Ⅱ两种情况结合在一起。未保护的醛糖（如甘油醛）和肉桂基溴化物的偶联反应就符合这样的模式。这类偶联反应产生了两个新的立体异构中心。已经发现，优先生成 *syn*，*syn*-异构体。为了说明 *syn*，*syn*-立体化学，假设发生了烯丙基铟物种与羟基醛官能团的螯合，通过环状过渡态，进行分子内的进攻[143]。加成物的立体化学取决于进攻的烯丙基铟物种的几何构型。另外，铟参与的醛与 $BrCH_2CH=CHCF_3$ 的水中烯丙基化反应以高产率给出 α-三氟甲基取代的高烯丙基醇（反应式 8.59）[144]。



(8.59)

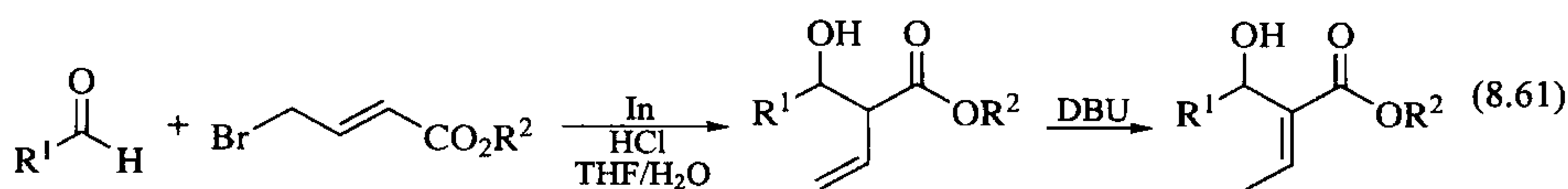
同时研究了外消旋或光学纯的4-氧代氮杂环丁烷-2-醛在无水条件下或水介质中的烯丙基化反应。铟促进的烯丙基化反应显示出反向的非对映面选择性，尽管在合成上所观察到的选择性不一定有应用的价值[145]。铟参与的水介质中 *gem*-二乙酸酯的烯丙基化反应以极好的产率生成相应的高烯丙基乙酸酯[146]。经与烯丙基溴和铟在水/THF 中反应，α-二酮的烯丙基的加成反应给出二烯丙基二醇（如 $H_2C{=}CHCH_2CPh(OH)CH_2CH{=}CH_2$）的反应具有中等的立体选择性。使用 Grubbs 开发的烯烃换位反应的钌催化剂，二烯丙基二醇进行环合换位反应，然后在四乙酸铅的作用下二醇裂解生成 *cis*-烯基二酮（反应式 8.60）[147]。该烯丙基化反应被应用于已确认结构的孢毒二萜，(－)-肌醇六磷酸钙镁 [(－)-sclerrophytin] 以及天然的肌醇六磷酸钙镁的不对称全合成[148]。



(8.60)

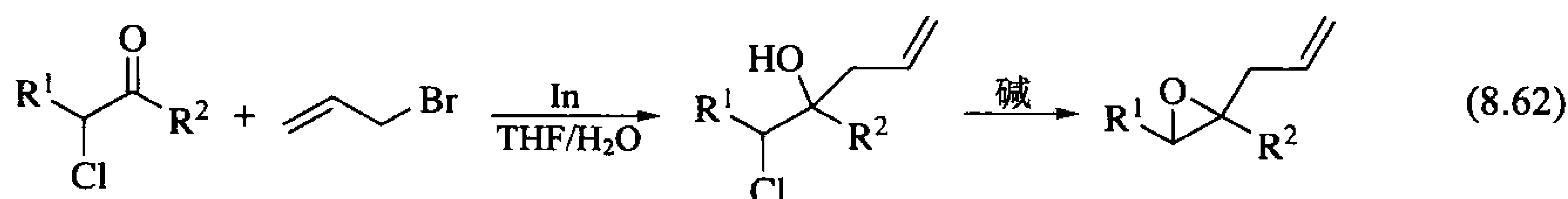
通过铟参与的或三氯化铟促进锡参与的水相烯丙基化反应能实现 cephem 核的 C-3 位的烯丙基化。这两种方法都能给出 3-allyl-3-hydroxycepham，反应具有中等到极好的产率[149]。

为合成具有高 E/Z 选择性（>93%）的（E)-β-甲基-Baylis-Hillman 类加成物，已发展了一个新方法，反应的产率中等到良好。合成过程包括两个阶段：铟参与的烯丙基化反应和简单的碱催化的异构化反应（反应式 8.61）。在非常温和的条件下，在水介质中使用金属铟和烯丙基溴化物，各种醛都能被烯丙基化，然后转化为 Baylis-Hillman 类加成物[150]。



(8.61)

通过铟促进的水相 Barbier 类型的烯丙基化反应可以得到 C-支链糖或 C-寡糖[151]。在有碱存在时，铟参与的 α-氯代羰基化合物与各种烯丙基溴化物的水相烯丙基化反应给出相应的环氧化合物（反应式 8.62）[152]。



(8.62)

采用烯丙基铟试剂，并有 10 mol/L 的水，可以高区域选择性地得到线型 α-高烯丙基醇加成物，反应的产率中等到良好（反应式 8.63）[153]。关于铟参与的水中烯丙基化反应的 α-区域选择性已提出了新的机理。基于 NMR 研究和交叉实

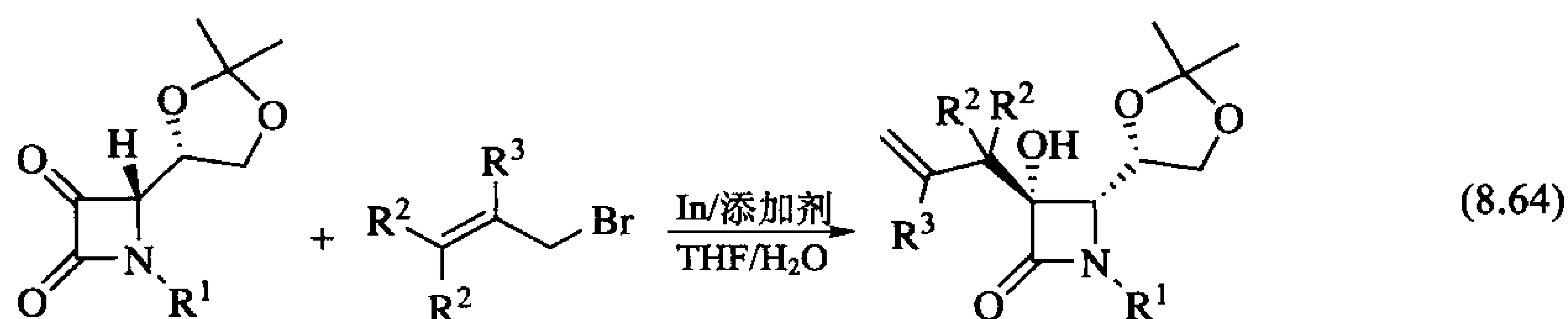
验所得到的结果，并且通过实验观察到：β,γ-加成物高烯丙基甾醇与 α,α-加成物高烯丙基甾醇的立体化学完全反转，可以假设，最初形成的 γ-加成物经历键断裂的过程原位生成母体醛，接着是协同的重排反应，也可能是逆烯（retro-ene）反应，然后是 2-鎓离子[3,3]-σ-重排，最后得到 α-加成物（图示 8.17）[154]。

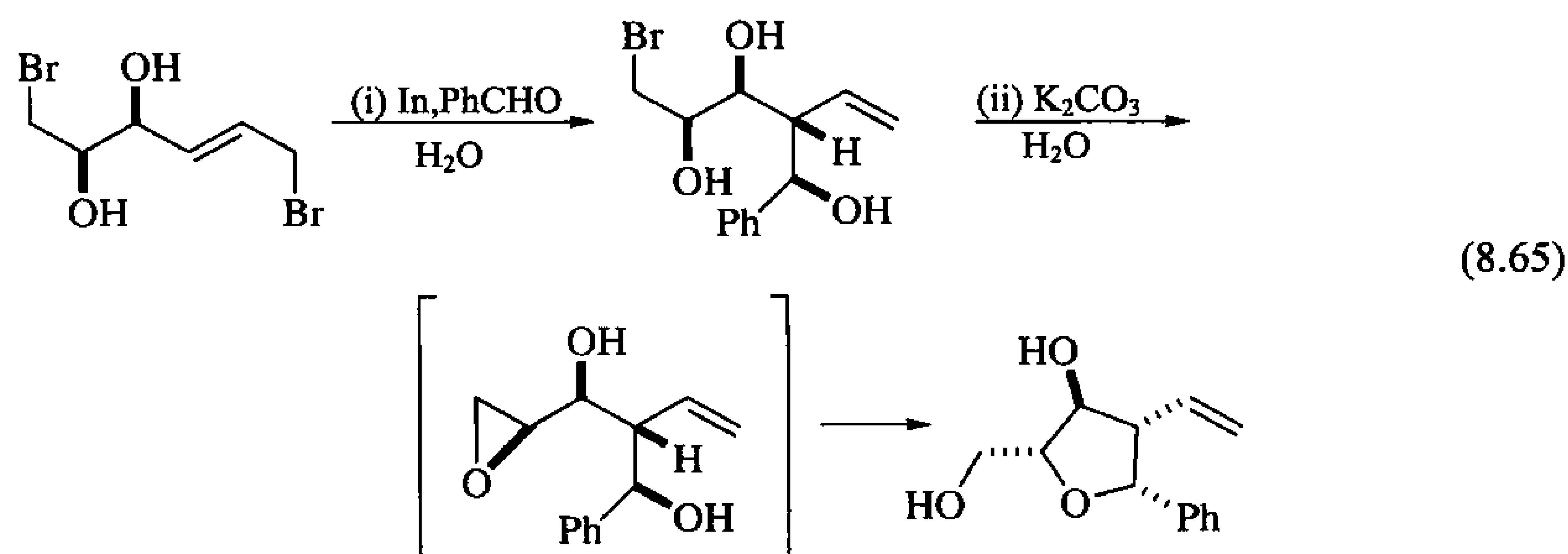
In, 水(10 mol/L)　　α-加成物　　γ-加成物　　>96 : 4　　(8.63)

+OH⁻　　−OH⁻　　In_mBr_n

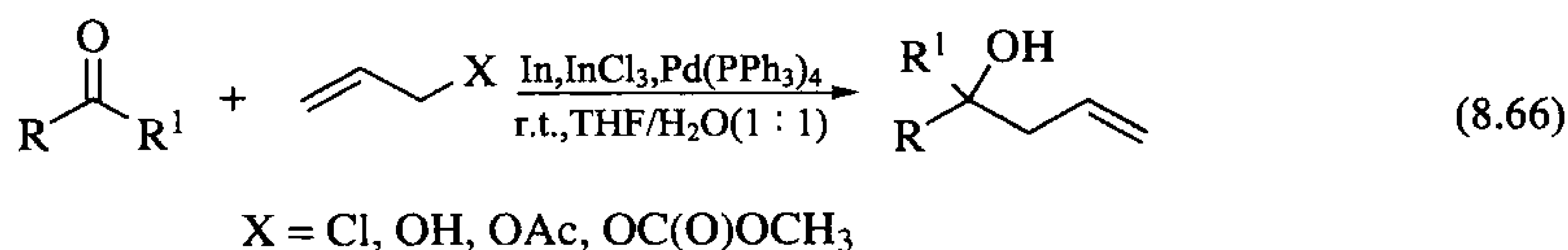
图示 8.17

若水介质中有金属铟和氯化氢，各种硝基苯甲醛化合物能同时进行烯丙基化反应和还原反应，给出兼具高烯丙基醇和芳香胺官能团的产物[155]。已研究了外消旋的以及光学纯的羰基-β-内酰胺与稳定的有机铟试剂的水相反应。一般来说，反应的区域和立体化学是良好的，提供了一条简易的不对称合成多官能化的羟基-β-内酰胺的途径（反应式 8.64）[156]。铟参与的高立体选择性烯丙基化反应被用于高官能化的四氢呋喃衍生物的不对称合成（反应式 8.65）[157]。

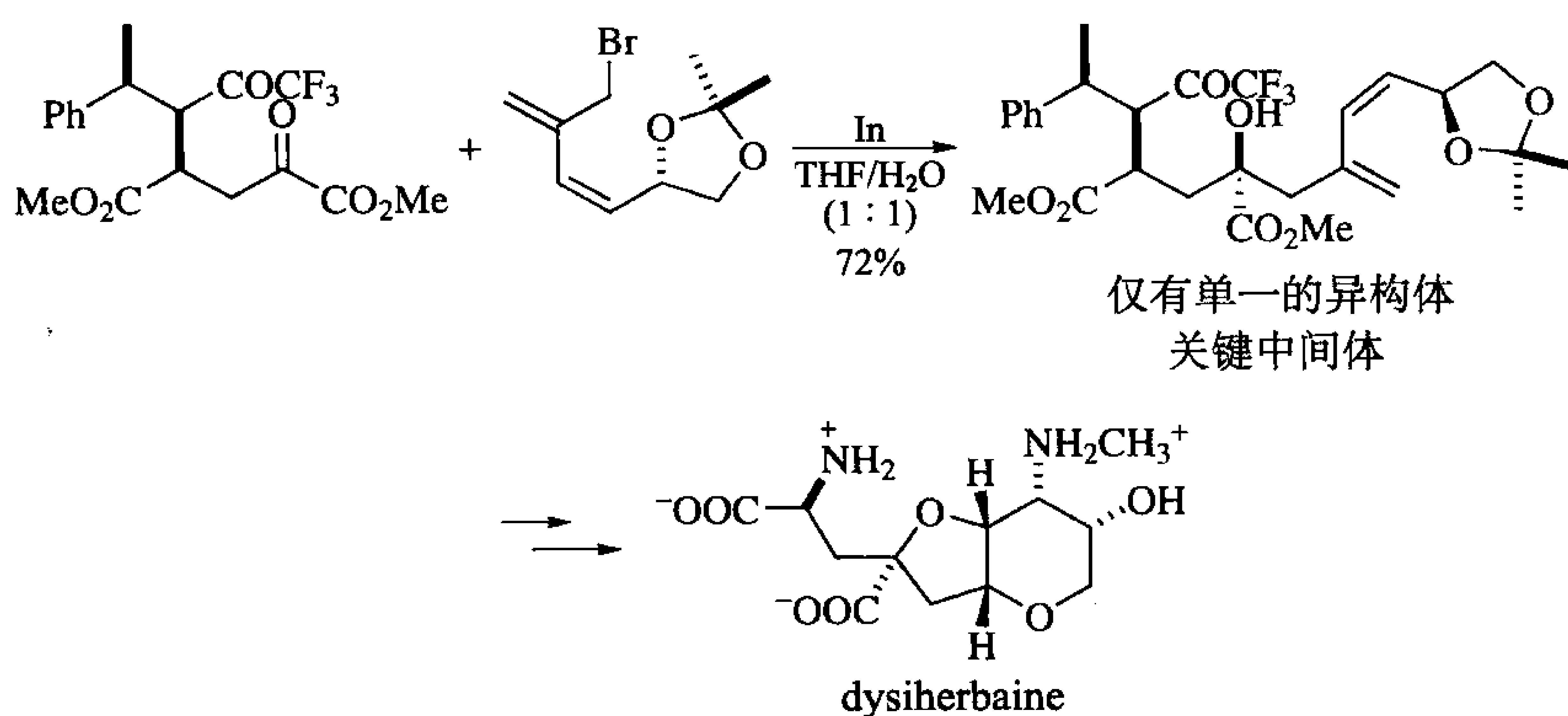




钯试剂能催化 In-$InCl_3$ 参与的羰基化合物与各种烯丙基化合物的水相烯丙基化反应（反应式 8.66）[158]。通过形成 π-烯丙基钯（Ⅱ）中间体，若有三氯化铟存在时，在水介质中发生与铟的金属交换反应，钯催化剂能有效地应用于各类烯丙基化合物。

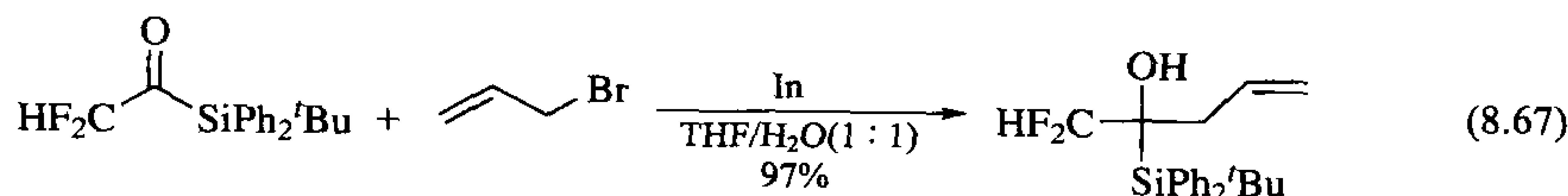


水介质中铟参与的烯丙基化反应已被应用于 dysiherbaine 的全合成研究（图示 8.18）[159]。

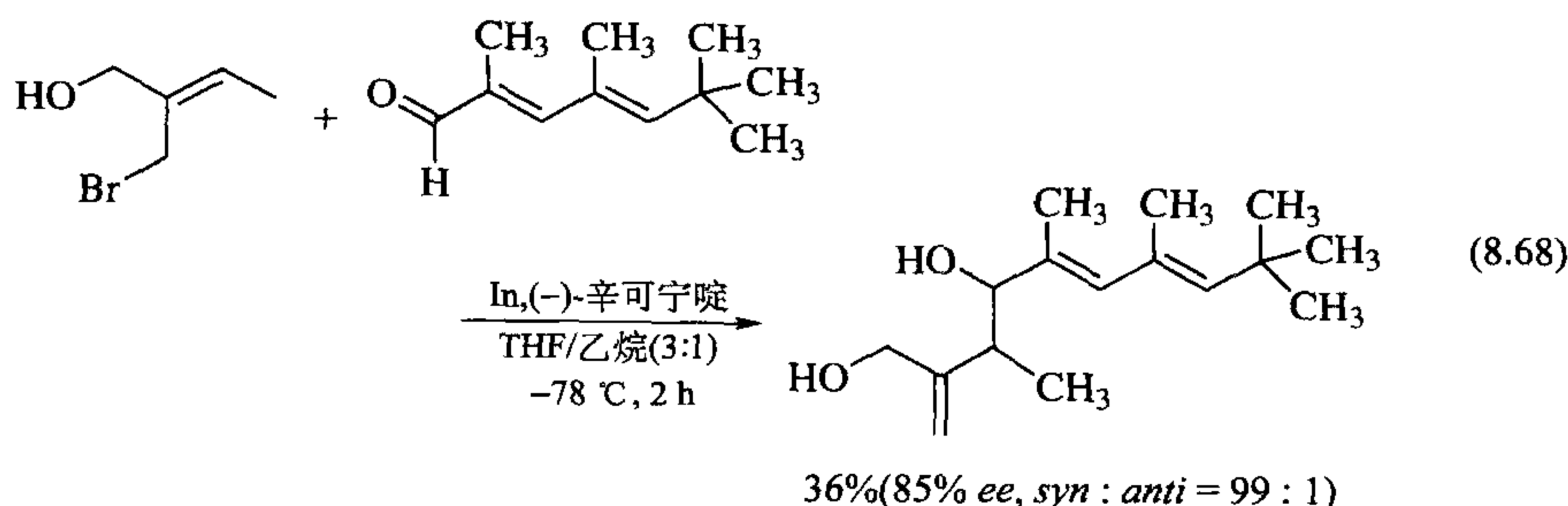


图示 8.18

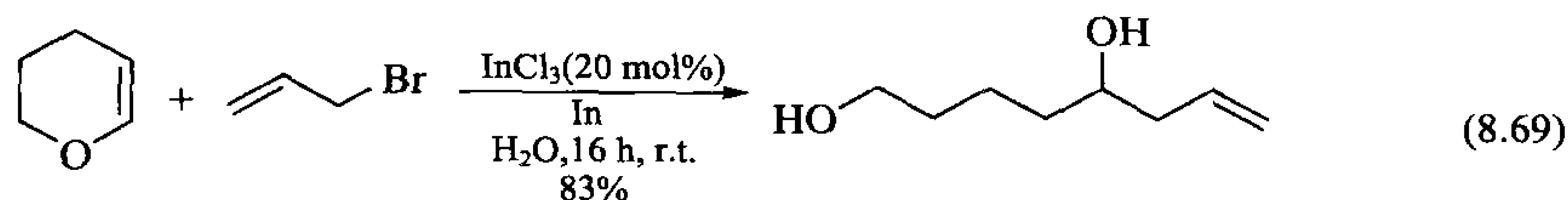
金属参与的二氟乙酰基三烷基硅烷与各种烯丙基溴化物的水相烯丙基化反应生成单一的产物——高烯丙基醇。Brook 重排反应，即硅基从碳到氧的迁移，被完全抑制，没有检测到硅醚的生成（反应式 8.67）[160]。反应给出高的 *syn*-选择性，而与烯丙基溴的几何构型无关。曾尝试过铟参与的对映选择性烯丙基化反应，发现在有机溶剂中，反应给出所期望的产物，产率中等，并具有高的 *syn*-选择性和对映选择性（反应式 8.68）[161]。三氯化铟能催化铟参与的水中二氢吡喃和二氢呋喃的烯丙基化反应。这个催化体系以中等到高的产率给出烯丙基化的二醇（反应式 8.69）[162]。



(8.67)



(8.68)



(8.69)

8.3.1.5 机理讨论

关于金属参与的水相烯丙基化反应的机理，Li 提出碳阴离子-烯丙基金属-自由基的三角关系（图 8.1），此时，反应的历程取决于采用的金属。近来，还对铟参与的水中烯丙基化反应的机理进行了更详细的研究。

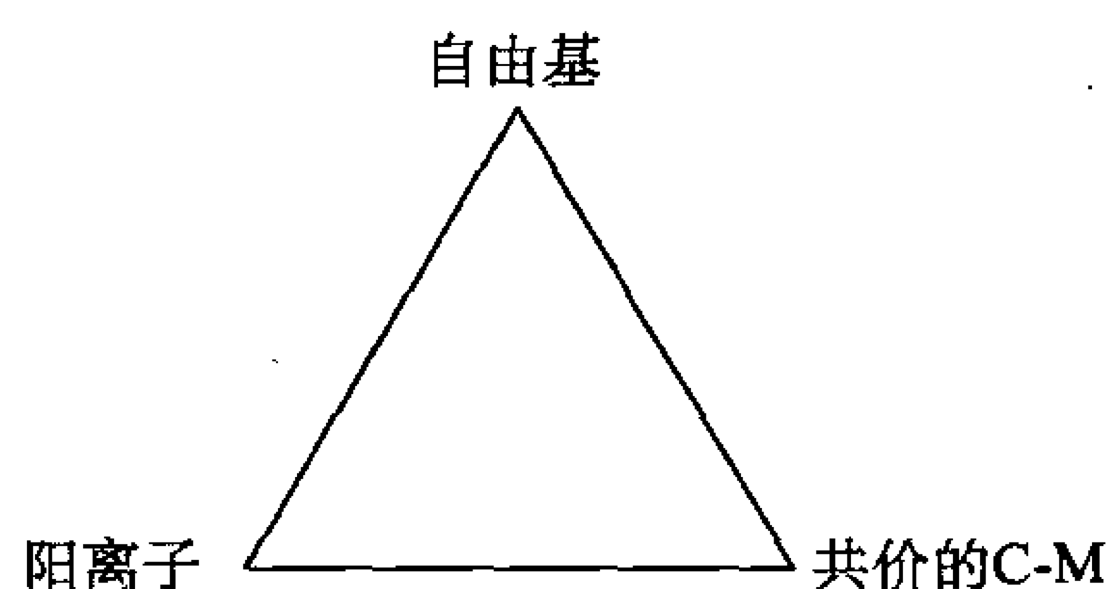
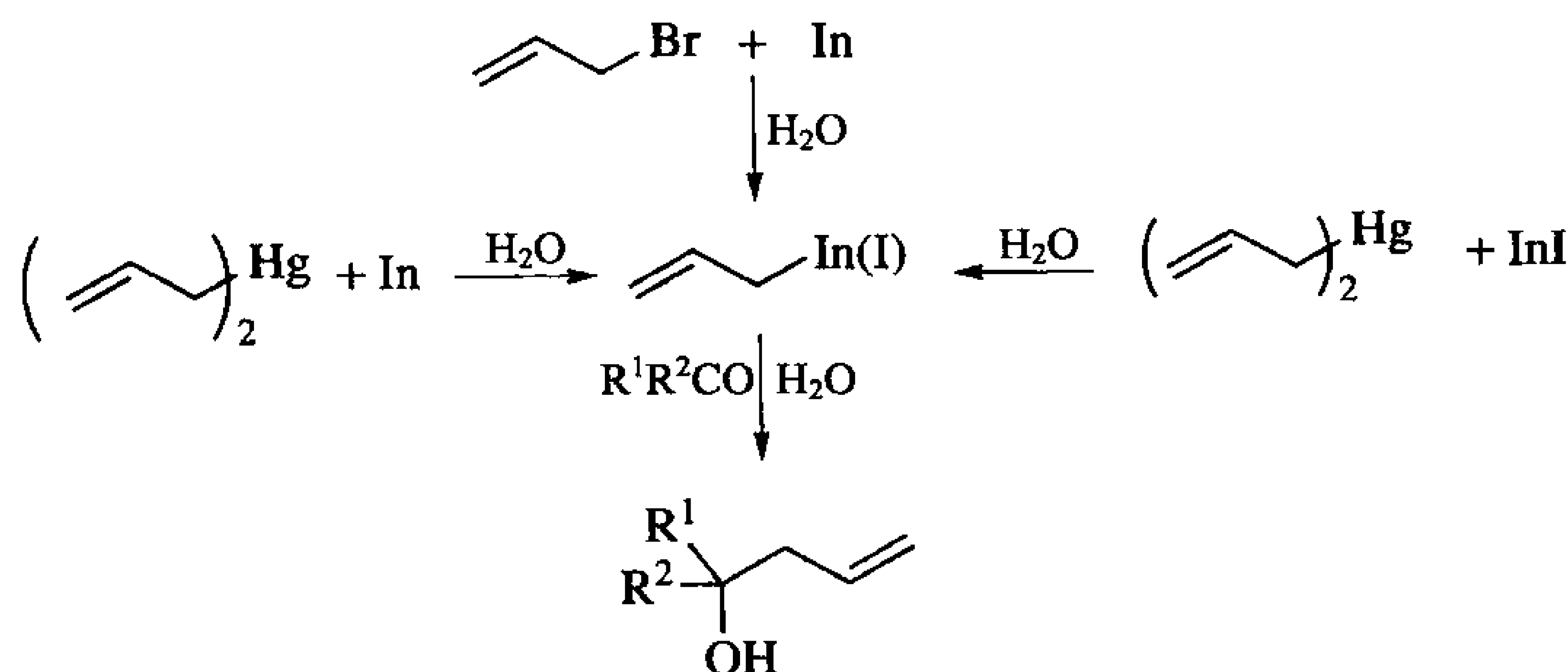


图 8.1 金属参与的烯丙基化反应的可能机理

^{1}H NMR 的研究发现，在 D_2O 中，烯丙基溴与铟反应生成烯丙基铟(Ⅰ)作为活泼中间体（图示 8.19）[163]。在水介质中形成烯丙基铟(Ⅰ)中间体的结论和所预期的中间体不同，之前的设想是，烯丙基铟(Ⅲ)更易生成中间体。同时还考察了金属参与的苯甲醛水相烯丙基化反应的二级动力学氘同位素效应[164]。对于铟和锡，观测到反的 SDKIE，这符合极性加成机理。对于镁和锑，

则观测到正常的SDKIE。这就解释了在镁的情况时，在金属表面，以及在锑的情况时，在烯丙基金属和羰基之间发生的单电子转移过程。



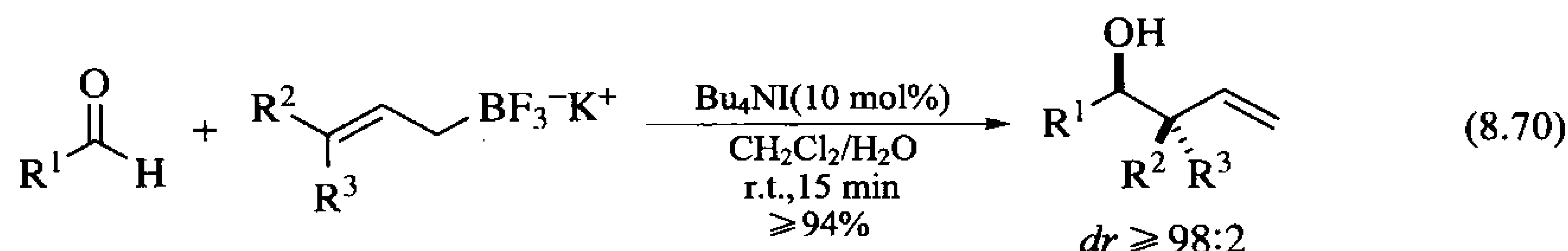
图示 8.19

8.3.1.6　其他金属的参与

除了上述的金属外，还发现其他金属也能促进水中 Barbier-Grignard 类型的化学转化，但是，有关的研究相对很有限。

1）B

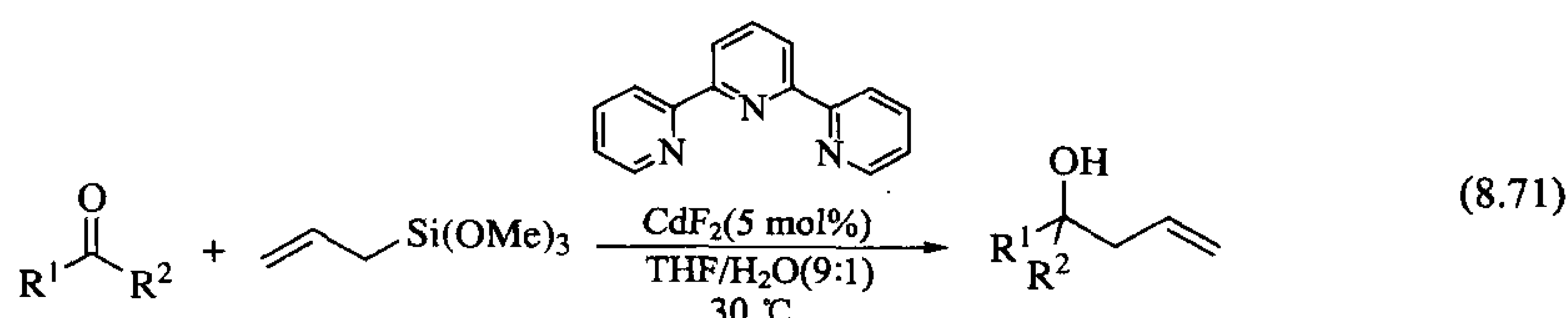
烯丙基三氟硼酸钾和2-丁烯基三氟硼酸钾在两相体系中以及在水中，能与醛进行加成反应给出高烯丙基醇，反应产率高（>94%），并具有优异的非对映选择性（*dr*>98∶2）。相转移催化剂（如 Bu_4NI）的存在极大地加快了反应的速度，而加入氟离子则阻止了反应（反应式 8.70）[165]。这个方法被应用于治肥胖药四氢脂抑制素（tetrahydrolipstatin，orlistat）的不对称全合成[166]。



(8.70)

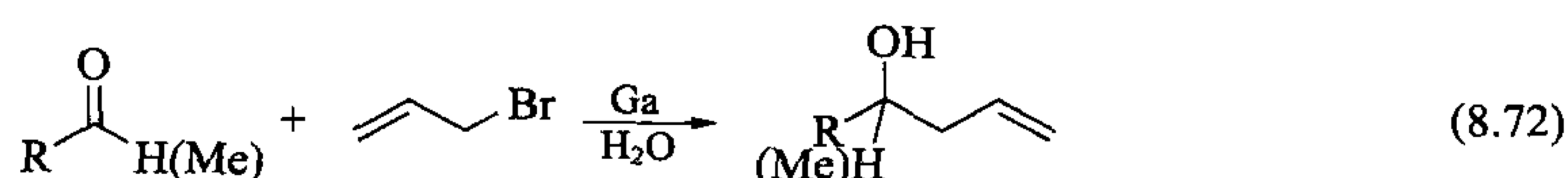
2）Si

对于烯丙基硅烷与醛的烯丙基化反应，现已发现，三(五氟苯基)硼烷是有效的、在空气中稳定和与水相容的 Lewis 酸催化剂[167]。研究了在 H_2O/CH_3CN 中，$Sc(OTf)_3$ 催化的 α-酮醛水合物、乙醛酸酯和活泼的芳香醛与烯丙基三甲基硅烷的烯丙基化反应。反应以良好到优异的产率生成 α-酮和 α-酯的高烯丙基醇和芳香高烯丙基醇[168]。水介质中有 5 mol% 的 CdF_2-三联吡啶络合物时，羰基化合物（如醛和活泼的酮）与烯丙基三甲氧基硅烷的烯丙基化反应进行得非常顺利（反应式 8.71）[169]。



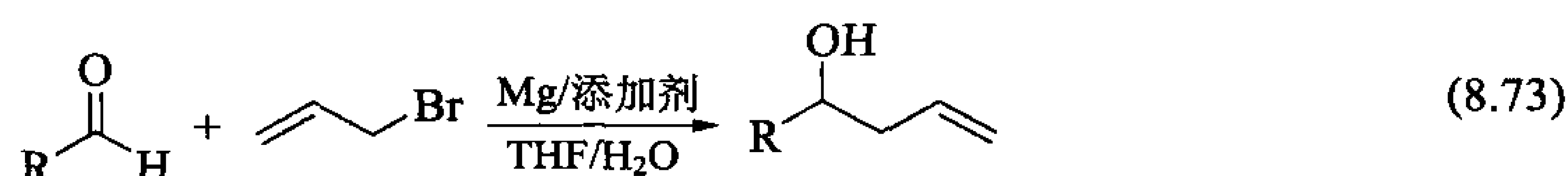
3）Ga

镓被用来参与羰基化合物的水中烯丙基化反应[170]。采用预先生成的烯丙基镓试剂也能进行同样的反应[171]。以高产率得到相应的高烯丙基醇，而不必借助酸性介质或超声波的作用（反应式 8.72）。



4）Mg

Li 及其同事首先报道了水中镁参与的苯甲醛的 Barbier-Grignard 烯丙基化反应（反应式 8.73）[172]。近来，还研究了某些从烯丙基氯化镁和各种金属盐原位制备的与水相容的烯丙基试剂。它们与醛在 THF/H_2O 中反应给出所期望的高烯丙基醇[173]。

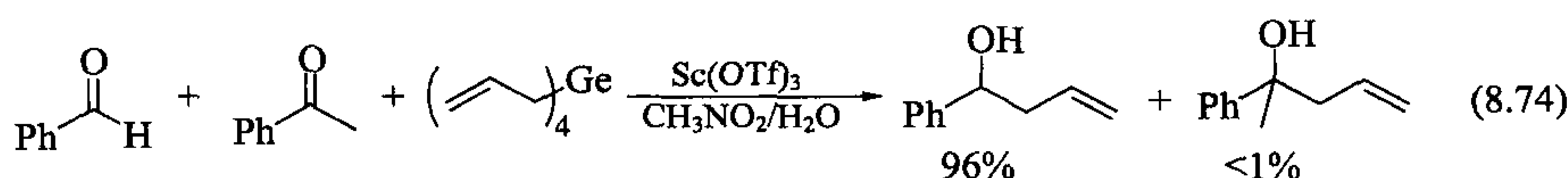


5）Co

若有氯化钴(Ⅱ)和金属铝存在时，烯丙基卤化物与醛在室温下，四氢呋喃/水中反应，高产率地给出相应的醇[174]。

6）Ge

三氟甲磺酸钪(Ⅲ)催化的羰基化合物与四烯丙基锗化物的烯丙基化反应在水介质中能顺利进行，生成高烯丙基醇，产率优异到良好[175]。水的存在对于醛的烯丙基化反应的顺利进行是必不可少的。在有酮官能团在时，能单一地使醛烯丙基化（反应式 8.74）。



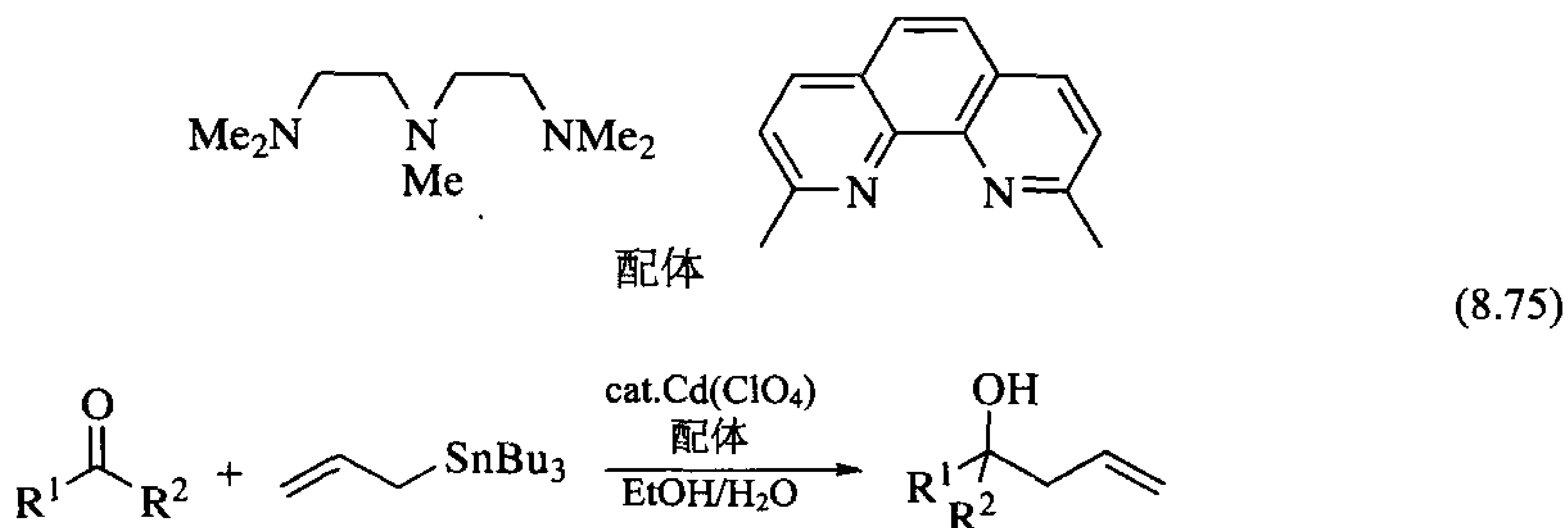
7）Pb

通过水介质中金属铅促进的醛和酮与烯丙基溴化物的烯丙基化反应可以得到高烯丙基醇[176]。

8）Cd

高氯酸镉被发现能非常有效地催化烯丙基三丁基锡化物进行的水相烯丙基化

反应[177]。配体，如 N,N,N',N'',N''-五甲基二亚乙基三胺或 2,9-二甲基菲咯啉，可加速这类镉催化的烯丙基化反应（反应式 8.75）。这个加速的催化体系以高的产率给出各种醛和酮烯丙基化反应的产物。



(8.75)

9）Mn

锰对促进水相的羰基烯丙基化反应和频哪醇-偶联反应都是有效的。锰对于芳香醛的烯丙基化反应具有更高的反应活性和完全的化学选择性[178]。

10）Sb

商用的金属锑，在 HCl 或 DCl 的 1 mol/L 水溶液中，与烯丙基溴和醛反应以良好的产率给出相应的高烯丙基醇。反应经过形成烯丙基锑中间体的历程[179]。以氟化物的盐替代 HCl 作为促进剂，类似的与锑的反应也可在水介质中进行[180]。

11）Bi

Wada 等报道[180]，和锡相似，金属铋可应用于水介质中的烯丙基化反应。反应中，铝粉和氢溴酸可被用作促进剂。另外，同一反应在水相中进行比在有机溶剂中更有效。作为比较，苯乙醛的烯丙基化反应在 THF/水混合溶剂中室温下进行给出相应的醇，产率 90%。在相同的条件下，若仅以 THF 为溶剂，会导致产率下降，同时，实验结果的重复性变差。在相同的反应条件下，其他金属促进剂也是有效的。类似的组合包括：Al(0)/$BiCl_3$，Zn(0)/$BiCl_3$，Fe(0)/$BiCl_3$ 和 Mg/$BiCl_3$[181]。氟离子的加入[182]和超声波的作用[183]也能促进铋参与的烯丙基化反应。Katritzky 等发现，铋(Ⅲ)-铝体系可参与亚胺阳离子的烯丙基化反应生成胺[184]。此时，甚至采用碘甲烷进行的甲基化反应也能顺利发生。Tsuji 等[185]报道，在水两相体系中用电化学的方法再生的金属铋可促进醛的烯丙基化反应。

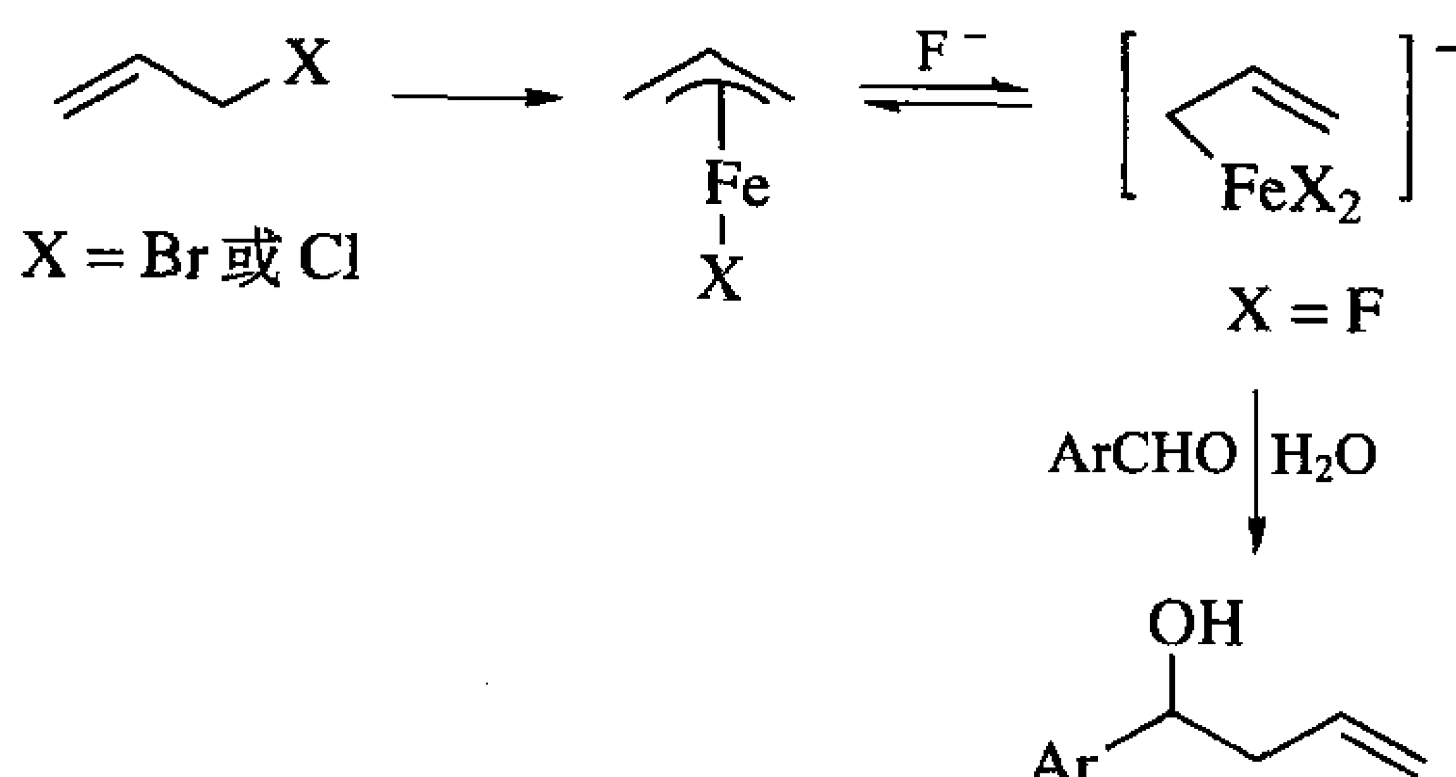
12）Hg

烯丙基溴化汞和二烯丙基汞在水中都是稳定的。它们在水介质中能使醛化合物烯丙基化，但是，在使用烯丙基溴化汞时，必须加入四己基溴化铵盐活化[186]。该烯丙基化反应对醛是化学选择性的；相反，酮化合物不发生反应。

13）Fe

采用氟化钠作促进剂，发现金属铁可参与芳基醛与烯丙基溴化物的烯丙基化反应。在反应中，生成的烯丙基铁物种被认为是活泼的中间体（图示 8.20）[187]。

考虑到低的成本和无毒的性质，铁的使用可能有潜在的实际应用。

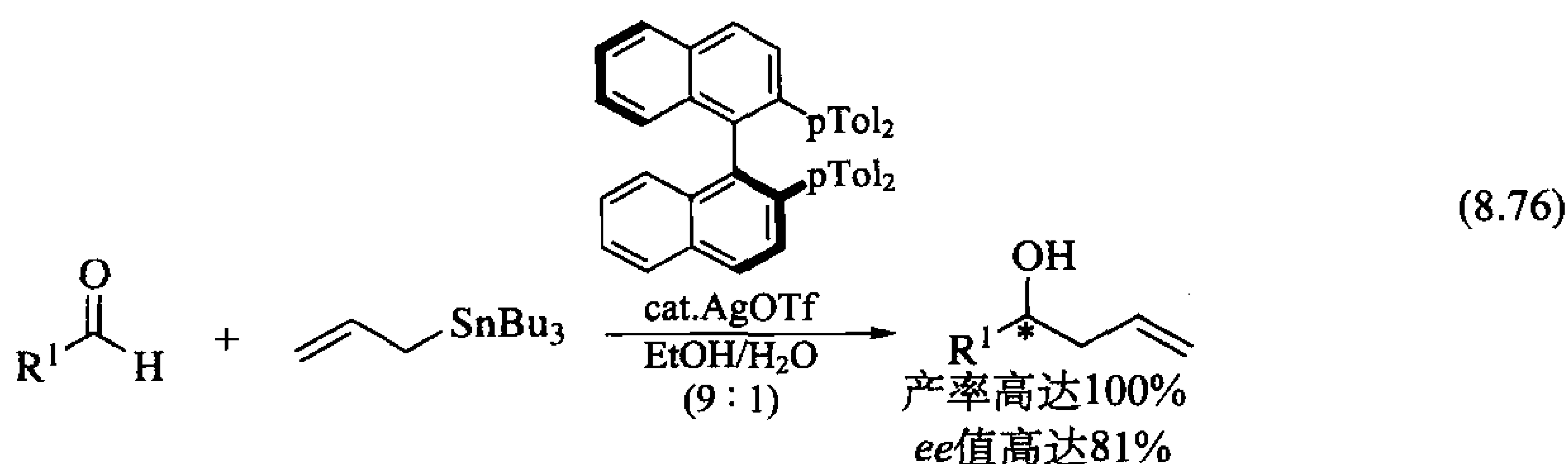


图示 8.20

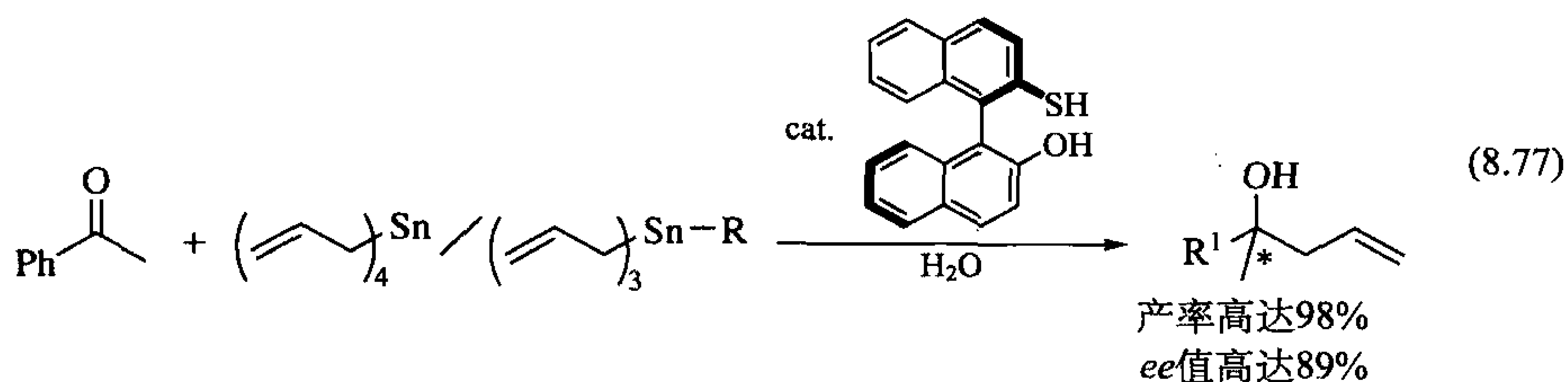
8.3.1.7 不对称烯丙基化反应

近期，在该领域的新发展就是不对称烯丙基化反应。现已发现，天然的和三甲基化的环糊精（CD）能促进 2-环己烯酮和醛的对映选择性烯丙基化反应，反应条件包括在 H_2O/THF（5∶1）中使用锌粉和烯丙基卤化物。反应得到具有中等光活性纯度（*ee* 值达到 50%）的产物[188]。该结果可依据底物与 CD 形成包结络合物以及与金属表面的相互作用来合理地解释。

已成功地将（*S*)-Tol-BINAP/$AgNO_3$ 催化剂应用于水体系中醛的催化对映选择性烯丙基化反应。与芳香醛的反应生成所希望的产物，反应产率高，具有良好的立体选择性，*ee* 值高达 81%（反应式 8.76）[189]。在有单硫联二萘醇（monothiobinaphthol，MTB）配体时，芳基酮与 $Sn(CH_2CH{=}CH_2)_4$/$RSn(CH_2CH{=}CH_2)_3$(R = Et，Bu）的混合物进行的烯丙基化反应具有高的对映选择性。水的存在抑制了烯丙基化反应时的外消旋化。单独采用纯的单一组分，烯丙基化反应效率相当低。应用四(2-丙烯基)锡化物/乙基三(2-丙烯基)锡化物/丁基三(2-丙烯基)锡化物，（1*R*)-2-硫醇基[1,1′-联二萘]-2-醇参与的苯乙酮的烯丙基化反应给出（α*R*)-α-甲基-α-(2-丙烯基)苯甲醇，产率>98%，*ee* 值为 86%～89%（反应式 8.77）。脂肪酮的产物是复杂的混合物。使用环己基甲基酮，经过相似的反应，给出 α-甲基-α-(2-丙烯基）环己基甲醇，对映选择性仅为 59%。*t*-丁基甲基酮不能反应[190]。将溴化镉和手性二胺配体结合使用，已能实现水介质中醛与烯丙基三丁基锡的催化不对称烯丙基化反应。现已发现，这些配体能明显地加速反应[191]。



(8.76)

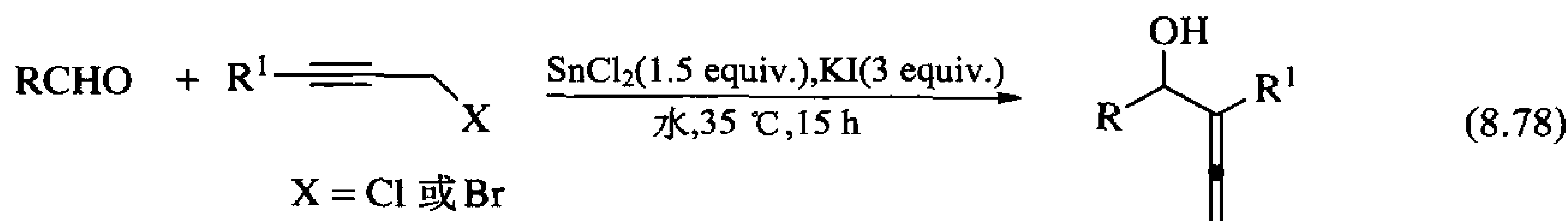


(8.77)

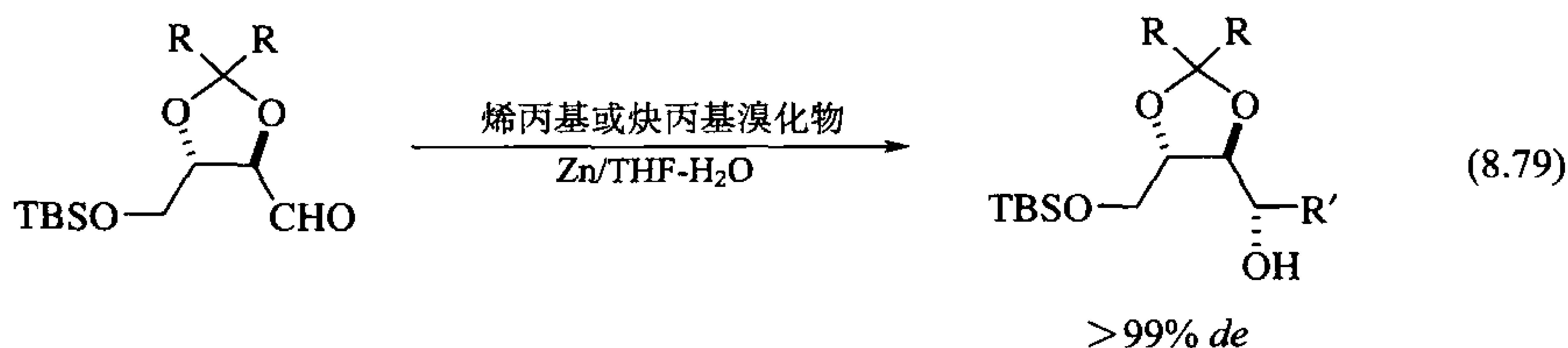
已经开发了化学-酶合成法，即先应用铟参与的杂环醛的水相烯丙基化（和炔丙基化）反应，接着，在有机介质中，生成的外消旋的高烯丙基醇和高炔丙基醇进行脂酶 *Pseudomonas cepacia* 催化的对映选择性乙酰化反应[192]。

8.3.2　炔丙基化反应

锡参与的炔丙基溴化物与醛的水中反应生成炔丙基化和丙二烯化产物的混合物。生成产物的反应选择性相当低[193]。水介质中羰基化合物的丙二烯化和炔丙基化反应也可以采用预先生成有机锡化物的方式进行，而不是使用金属锡[194~197]。$SnCl_2$ 和 KI 结合使用对反应更有效（反应式 8.78）[198]。已研究了锌参与的 3-甲酰基头孢菌素的水相炔丙基化反应[199]。在有水的情况下，锌参与的手性醛的炔丙基化（和烯丙基化）反应进行得很顺利，以很高的非对映选择性（>99%）得到高炔丙基醇（反应式 8.79）[200]。Chan 等研究了铟介入的醛与炔丙基溴化物在水介质中的行为[201]。他们发现，简单的丙-2-炔-1-基溴化物与脂肪和芳香醛在水中反应，主要生成高炔丙基醇（图示 8.21)。相反，当炔丙基溴化物是 γ-取代时，反应主要或完全生成偶联产物，丙二烯醇化合物。与 α-氯代丙炔基苯基硫化物也能进行此类偶联反应[202]。



(8.78)



(8.79)

在合成的应用方面，Li 等考察了各类金属（包括 Sn，Zn，Bi，Cd 和 In）参与的羰基化合物的炔丙基化-丙二烯基化反应[203]。采用铟参与的丙二烯基化反应，Li 及其合作者发展了合成抗病毒、抗肿瘤化合物（+)-goniofufurone（从亚

$n\text{-}C_8H_{17}CHO$ + ≡—CH₂Br $\xrightarrow[97\%]{In/H_2O}$ allenic alcohol + homopropargylic alcohol

12 : 88

$n\text{-}C_8H_{17}CHO$ + Me—≡—CH₂Br $\xrightarrow[99\%]{In/H_2O}$ allenic alcohol + homopropargylic alcohol

100 : 0

图示 8.21

洲树种 *Goniothalamus* 中分离得到的主要成分[205]）的方法（图示 8.22）[204]以及其他苯乙烯基内酯衍生物的合成方法（反应式 8.80）。

图示 8.22

(8.80)

在有铟或锌的水相条件下，通过与相应的溴化物反应可实现 6-氧盘尼西林酸苯基甲基酯和 7-氧代头孢霉素酸酯（cephalosporanate）的炔丙基化（或烯丙基化），反应的产率中等[206]。

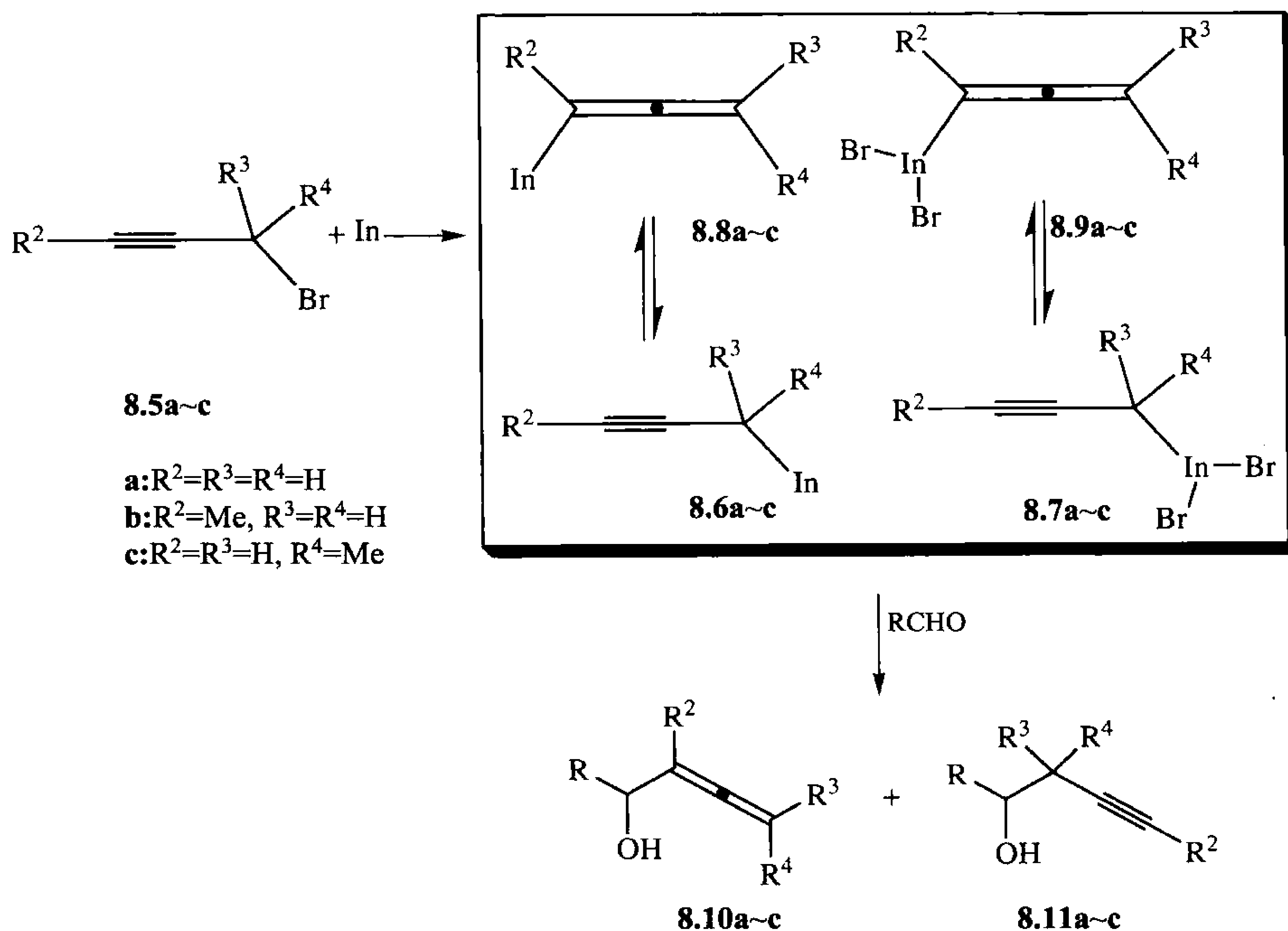
在水介质中，通过铟参与的缩醛和缩酮与各种烯丙基或炔丙基溴化物的烯丙基化或炔丙基化反应能成功合成相应的高烯丙基或高炔丙基（和丙二烯基）醇（反应式 8.81）[207]。

(8.81)

在水环境中已研究了金属参与的光学纯氮杂环丁烷-2,3-二酮的羰基烯丙基、丙二烯基和炔丙基化反应[208]。在酮-β-内酰胺的丙二烯基化/炔丙基化反应时，不同的金属促进剂显示出生成产物的各种区域选择性。新生成 C-3 取代的 C-3 羟基季碳中心的立体化学被在 C-4 上引入的手性基团所控制。这样就很容易得到高官能化的羟基-β-内酰胺（反应式 8.82）。



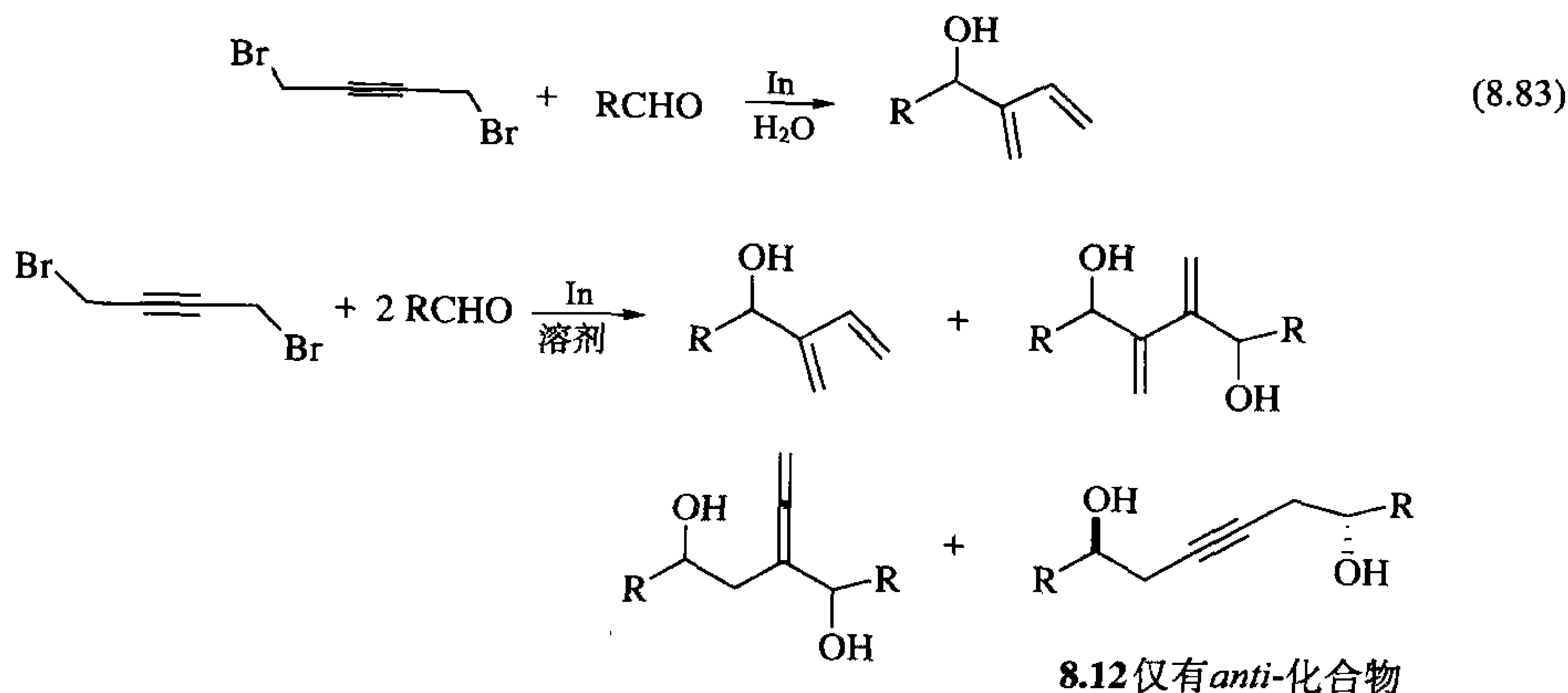
已在水介质中研究了在炔丙基溴（**8.5a**）与铟的反应中生成的有机铟瞬变中间体[209]。研究的结论是，在 D_2O 中，活泼的有机铟中间体是丙二烯基铟（Ⅰ），而在 THF-d_8 中则是丙二烯基铟(Ⅰ)和丙二烯基铟(Ⅲ)二溴化合物的混合物（图示 8.23）。利用 HF 或 B3LYP 方法进行的理论计算支持了实验观察，即炔丙基铟的结构（**8.6a** 和 **8.7a**）与丙二烯基铟的结构（**8.8a** 和 **8.9a**）相比，丙二烯基结构更稳定，和铟的氧化态正好相反。在水介质中，丙二烯基铟的结构（**8.8a**）占优，这也和实验观察到的由羰基化合物生成高炔丙基醇 **8.11a** 的反应中的区域选择性相符[201]。NMR 的研究表明，对于从 1-溴-2-丁炔（**8.5b**）衍生得到的 γ-



图示 8.23

甲基炔丙基/α-甲基丙二烯基铟（**8.6**～**8.9b**），平衡倾向于炔丙基中间体 **8.6b** 和 **8.7b**。另一方面，对从 **3-溴-1-丁炔**（**8.5c**）和铟衍生得到的 α-甲基炔丙基/γ-甲基丙二烯基铟（**8.8**～**8.9c**），平衡则有利于丙二烯结构 **8.8c** 和 **8.9c**。这些结果与以前关于铟参与羰基化合物的丙二烯基化/炔丙基化反应的区域选择性的结论相符。在所有情况下，产物 **8.10** 和 **8.11** 都具有从 S_E2' 反应途径预计的区域选择性[201,210]。

铟能有效地参与 1,4-二溴-2-丁炔与醛（比例为 1 ∶ 1）的水相偶联反应得到 1,3-丁二烯-2-基-甲醇（反应式 8.83）[211]。当反应底物比例为 1 ∶ 2 时，反应给出产物的混合物（图示 8.24）。幸运的是，生成的化合物 **8.12** 是一个单一的非对映体，具有 *anti*-立体化学。采用 THF 作为溶剂，化合物 **8.12** 是主要产物。优异的 1,6-非对映选择性归因于丙二烯基铟中间体与半烷氧化加成物分子内的螯合作用[212]。



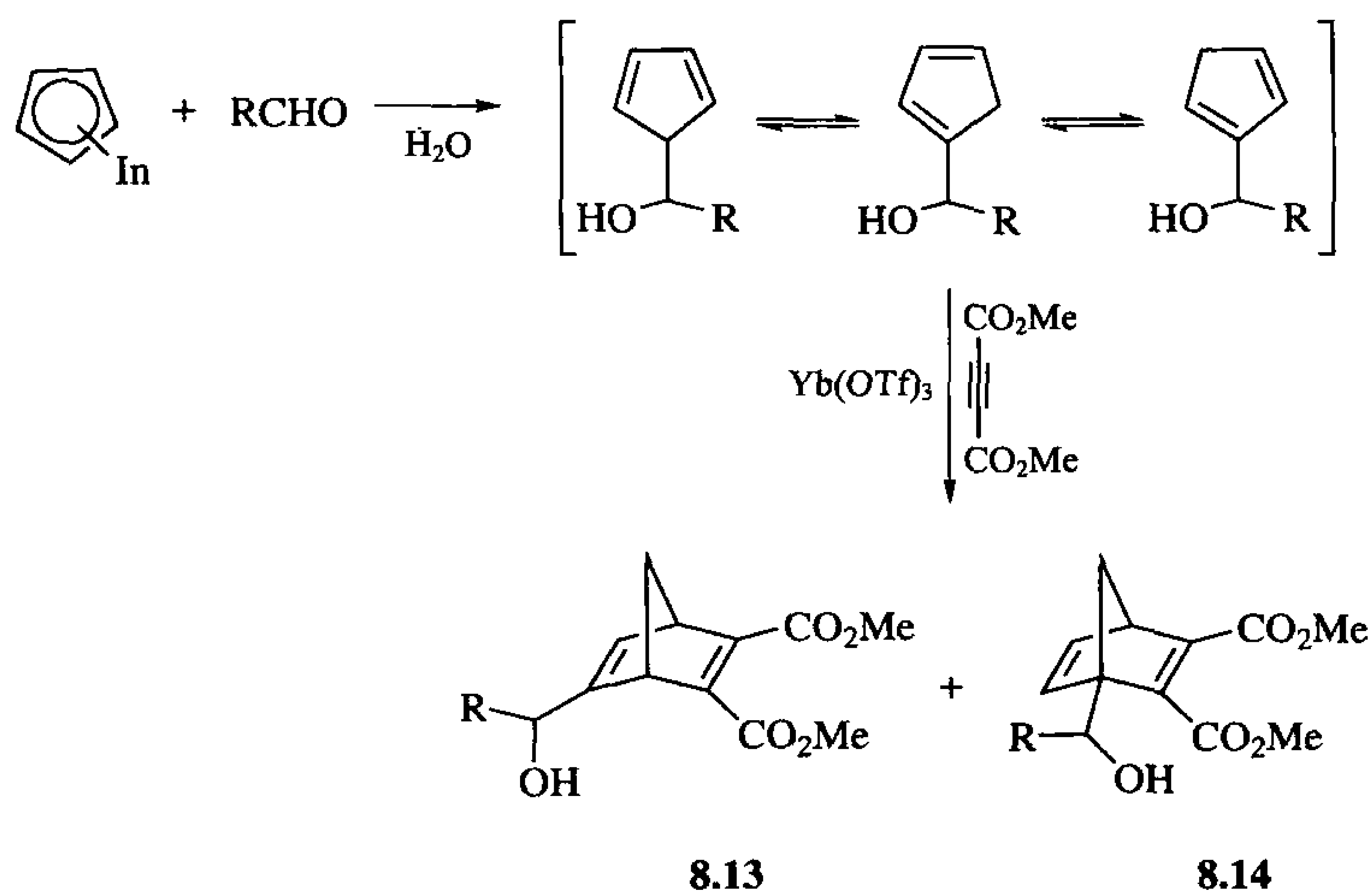
图示 8.24

8.3.3 环戊二烯基化反应

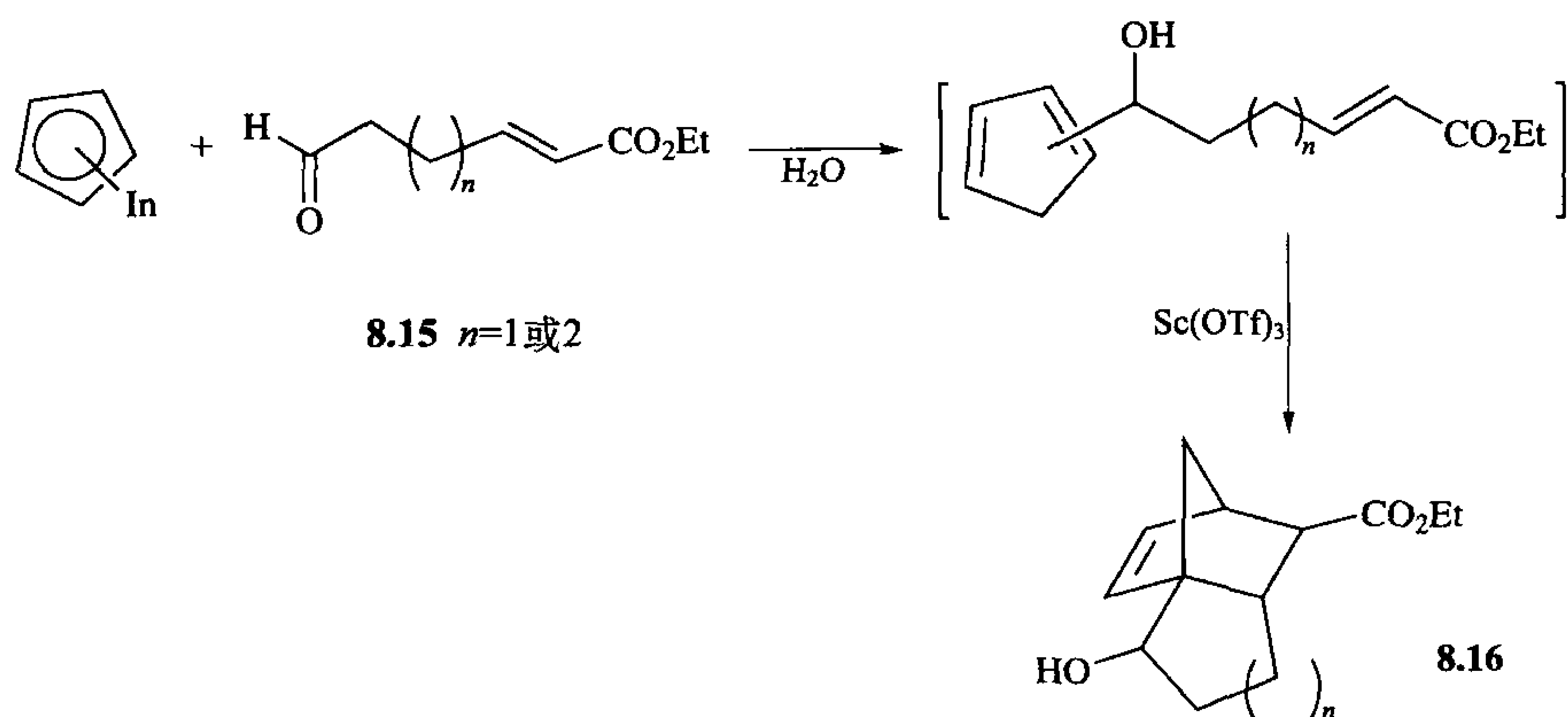
环戊二烯基铟(Ⅰ)与醛在水/THF 中反应给出相应的加成物异构体的混合物，这是因为容易发生 1,5-σ-迁移重排。在水介质中，采用三氟甲磺酸镱作催化剂，烷基化的环戊二烯与乙炔二羧酸二甲酯的反应生成 Diels-Alder 加成物 **8.13** 和 **8.14**（图示 8.25）[213]。以醛 **8.15** 为底物，采用同样的环戊二烯基化反应序列，接着是分子内的 Diels-Alder 反应在水介质中一锅进行，给出复杂的三环加成物 **8.16**，具有良好的总反应产率（图示 8.26）。

8.3.4 苄基化反应

Bieber 报道了锌参与的羰基化合物的水相苄基化反应[214]。通过采用不同的

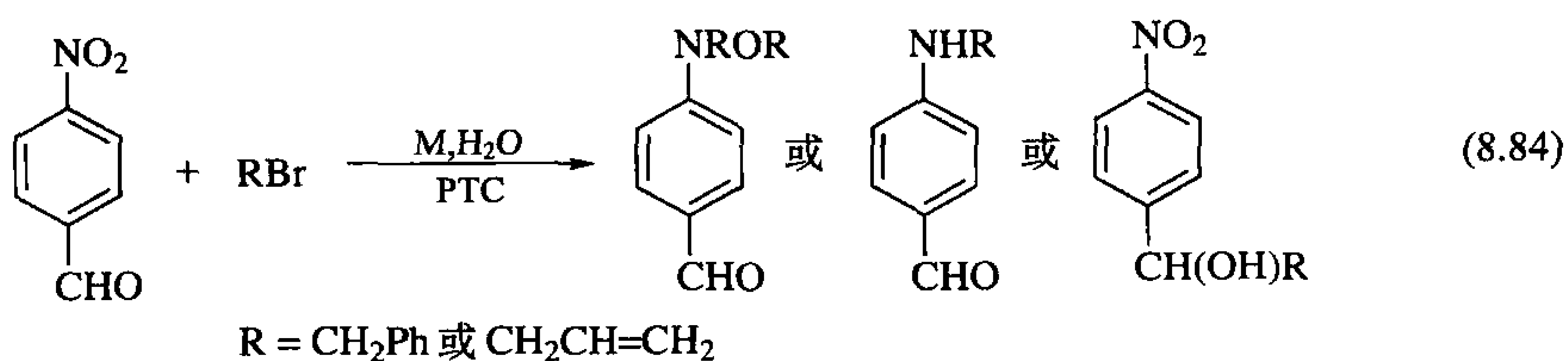


图示 8.25



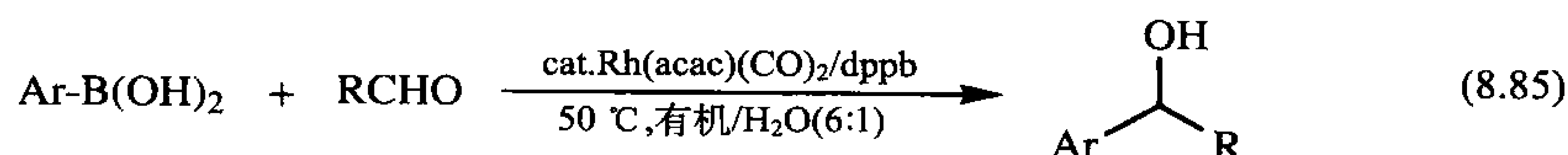
图示 8.26

相转移催化剂和不同的金属还原试剂，能化学选择性地控制 4-硝基醛的水中苄基化反应（反应式 8.84）[215]。

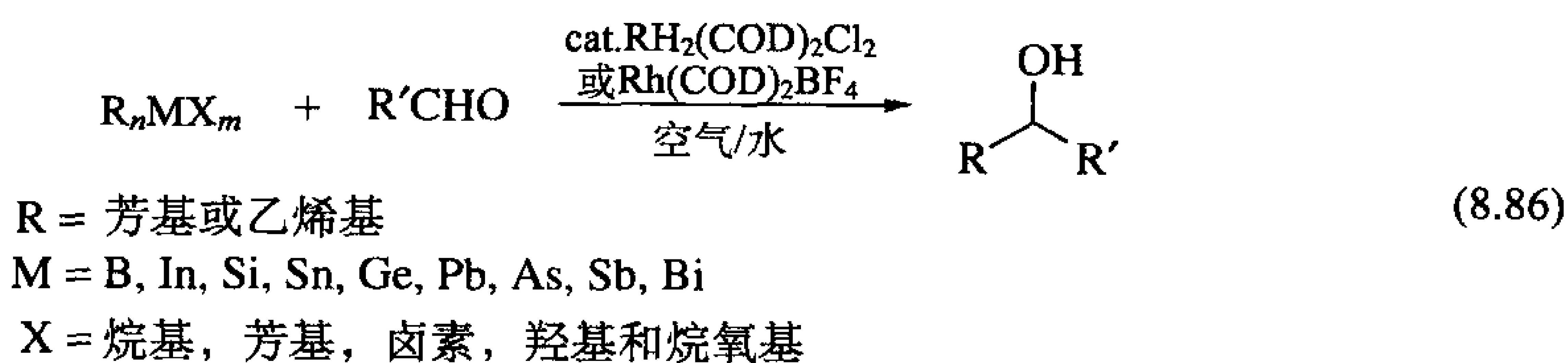


8.3.5 芳基/乙烯基化反应

Miyaura 在 1998 年报道了 $Rh(acac)(CO)_2$/dppp 催化的芳基或炔基硼酸对醛的加成反应，反应在惰性气体的气氛下进行，以水/有机混合溶剂为反应介质（反应式 8.85）[216]。若使用富电子的三叔丁基膦为配体有利于反应，以良好的产率得到相应的醛加成产物[217]。



另一方面，在得出芳基卤化物与醛不能直接进行 Grignard 类型反应的结论后，Li 及其合作者寄希望于芳基金属试剂对羰基的加成。接着，他们研究了各种芳基和乙烯基金属试剂对醛的加成，反应采用多种催化剂，在空气气氛下和水中进行。研究发现，当有催化剂 $Rh_2(COD)_2Cl_2$ 或 $Rh(COD)_2BF_4$ 时，芳基和乙烯基锡化合物能顺利加成到醛（反应式 8.86）[218]。羰基加成反应对金属和与金属相连的基团非常敏感。除了有机砷和有机锑试剂外，所有被试用的金属（和准金属）的芳基和乙烯基衍生物都能以不同的效率生成羰基加成产物和共轭加成产物。其中，芳基和乙烯基的锡、硅、硼、铅和铋的衍生物最为有效。相应的铟和锗试剂，反应的产率很低。以有机锡试剂为例，有催化量的 $Rh(COD)_2BF_4$ 时，在空气气氛下水介质中回流，苯甲醛与三甲基锡和二丁基二苯基锡进行亲核加成反应能顺利得到相应的亲核加成产物。另一方面，在同样的条件下，即使反应时间长达数天也没有观察到苯甲醛与三氯苯基锡的反应发生。当有氢氧化钾存在时，反应能进行，经过夜后，反应顺利地给出期望的产物。在使用一氯三苯基锡、三苯基氢氧化锡和丁基三苯基锡时，观察到更大的影响。对于氯代衍生物没有观察到反应发生，而与氢氧化合物和丁基衍生物的反应则顺利进行。不同的碱也能影响反应的进程。例如，分别考察了氢氧化锂、氢氧化钠和氢氧化钾（按照相对的碱性显示出同样的趋势），其中，氢氧化钾对该反应显得最有效。在使用有机铋、有机铅、有机铟和有机硼化合物的情况时，也能观察到类似的电子效应。Li 及其合作者认为这些金属和取代基之间形成了 d-p π 键，类似于芳香化合物的同系物化学，以此解释了上述实验结果（图 8.2）[219]。这样，在有 Rh(I)催化剂和水/NaOH 存在时，芳基三乙氧基硅烷与醛反应的产率很高[220]。另一方面，在 THF 中，有醛、Me_3SiCl 和水存在时，α,β-炔基酮与二价铬盐的反应能给出 2,5-二取代呋喃，反应的产率从良好到优异[221]。按照 Li 及其合作者所发展的方法，在空气和水的反应条件下，羰基水合物也能反应。已有报道，在空气气氛下和水中，铑催化的芳基铋和芳基铅与手性乙醛酸酯水合物进行的加成反应具有高的非对映选择性（反应式 8.87）[222]。



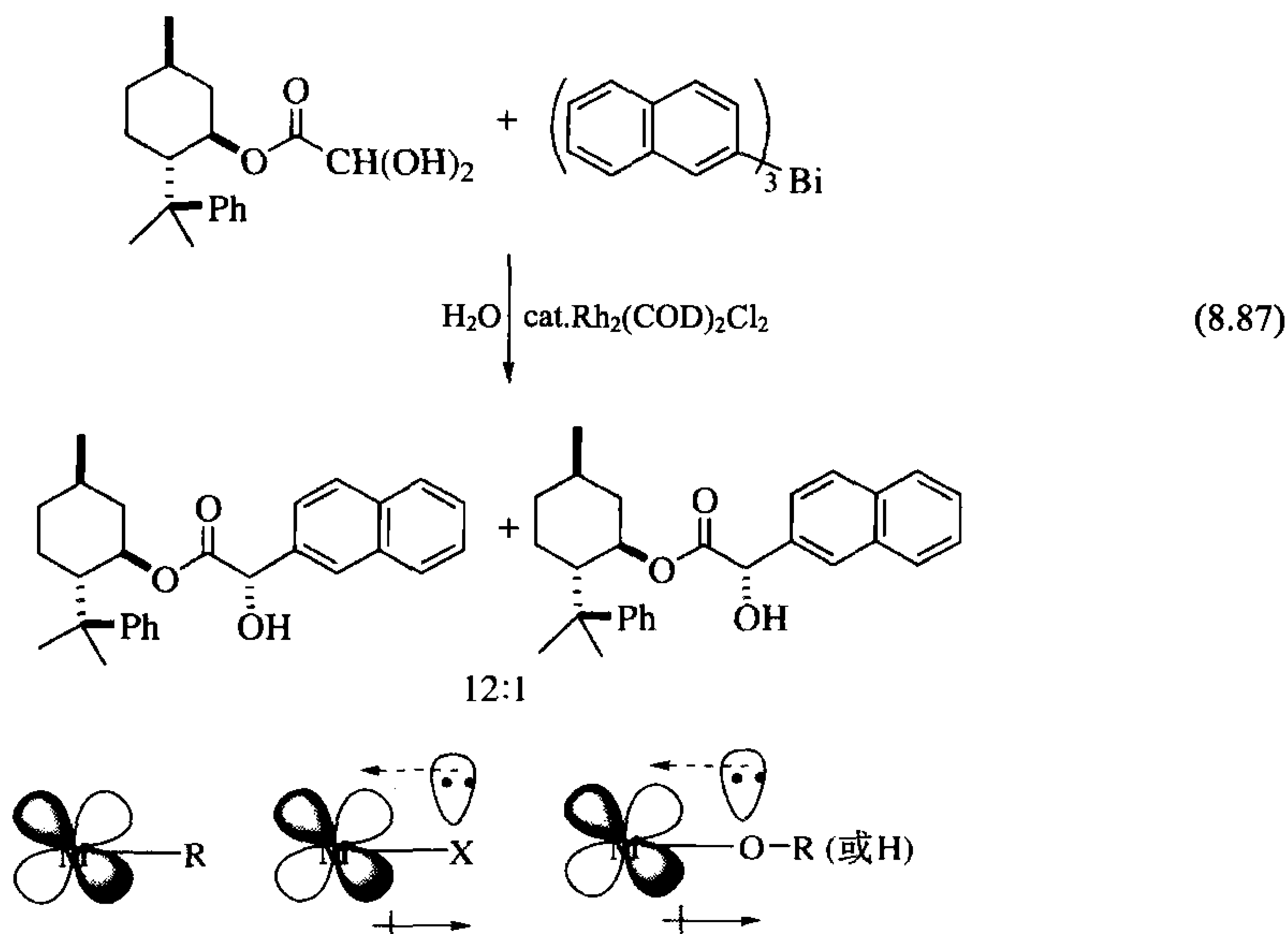
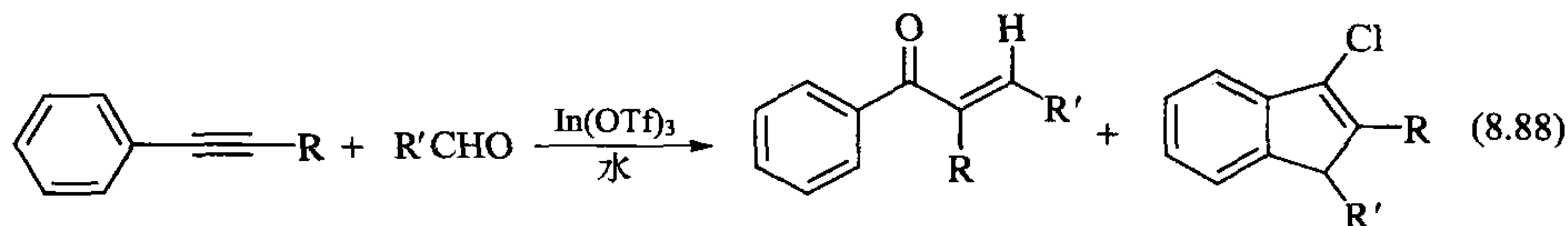


图 8.2　假设的对锡和其他金属的电子效应

8.3.6　炔基化反应

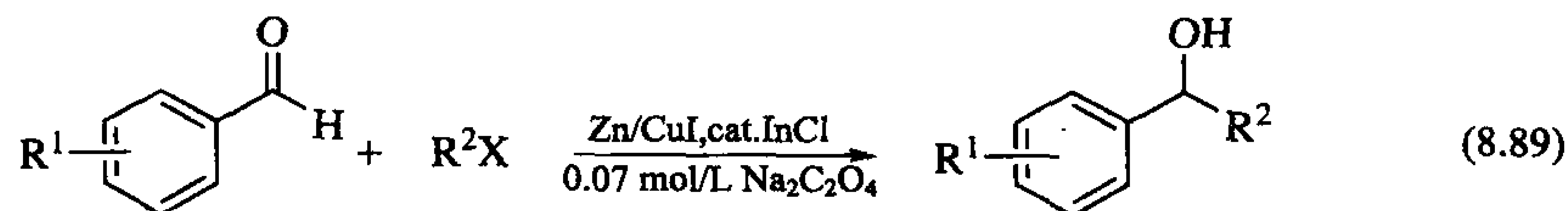
三氯化铟催化的炔烃与醛的水中偶联反应也有可能生成 α,β-不饱和羰基化合物，但产率较低（反应式 8.88）[223]（炔基化反应已在关于炔烃的第 4 章中讨论过）。



8.3.7　烷基化反应

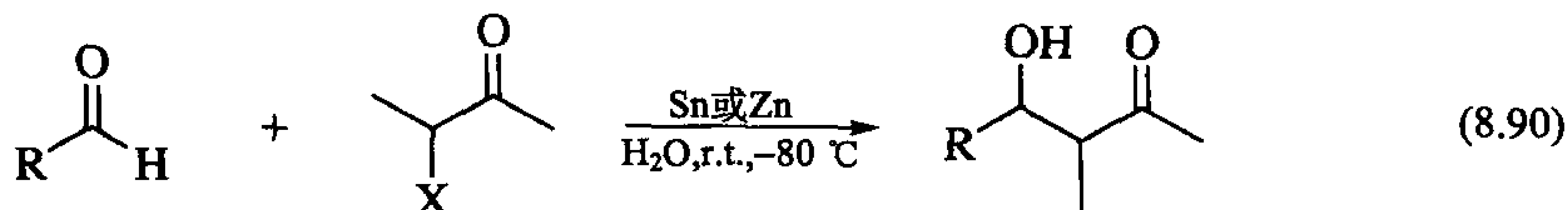
简单的烷基对醛的加成反应能在水中进行是最具挑战性的。Mitzel 报道了带有 α-硫稳定体系的羰基化合物所进行的铟参与的烷基化反应[224]。最近，Li 及其合作者报道了在水中进行的简单烷基卤化物对醛的高效加成反应，结合使用催化

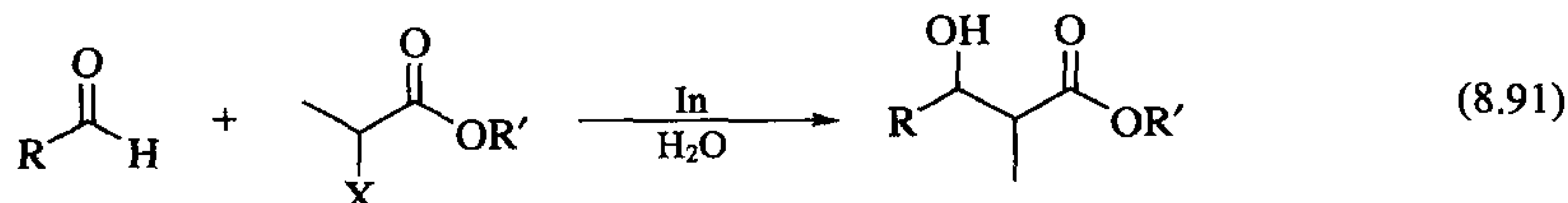
量的 InCl，Zn/CuI 能促进该反应（反应式 8.89）[225]。

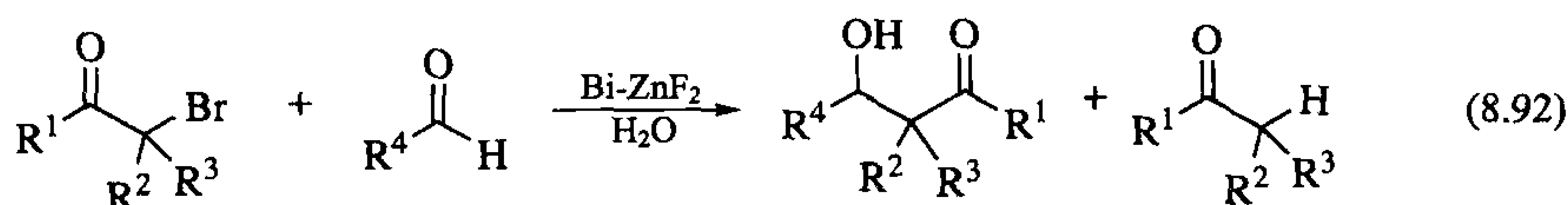


8.3.8 Reformatsky 类型反应

在水中，结合使用锌、锡或铟，α-卤代羰基化合物与醛的反应给出直接交叉-羟醛缩合反应的产物（反应式 8.90）[226]。当锌参与的芳香醛与 α-溴酯在水介质中进行直接 Reformatsky 类型反应时，产率很低[227]。近来发现，若以铟参与该反应获得了成功，超声波照射也可促进反应（反应式 8.91）[228]。$BiCl_3$-Al[229]，$CdCl_2$-Sm[230]，和 Zn-Et_3B-Et_2O[231]也是有效的反应促进剂。金属铋被氟化锌活化后能促进水相 α-溴代羰基化合物与醛的交叉-羟醛缩合反应。现已发现，反应有区域专一性和 *syn*-非对映选择性（反应式 8.92）[232]。

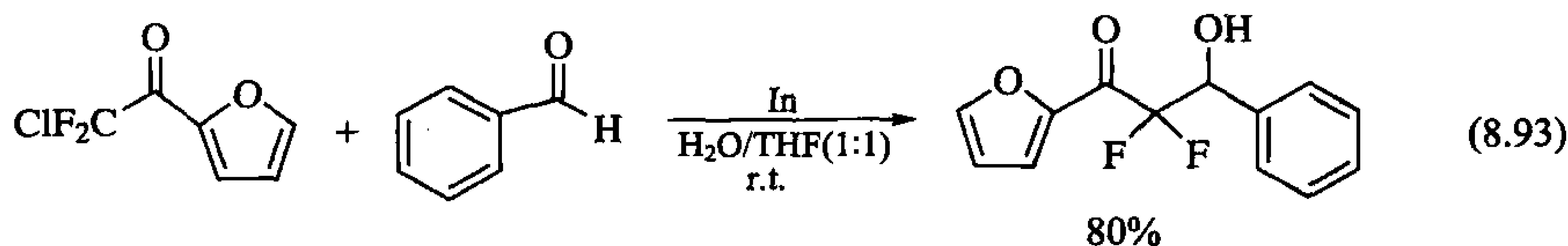


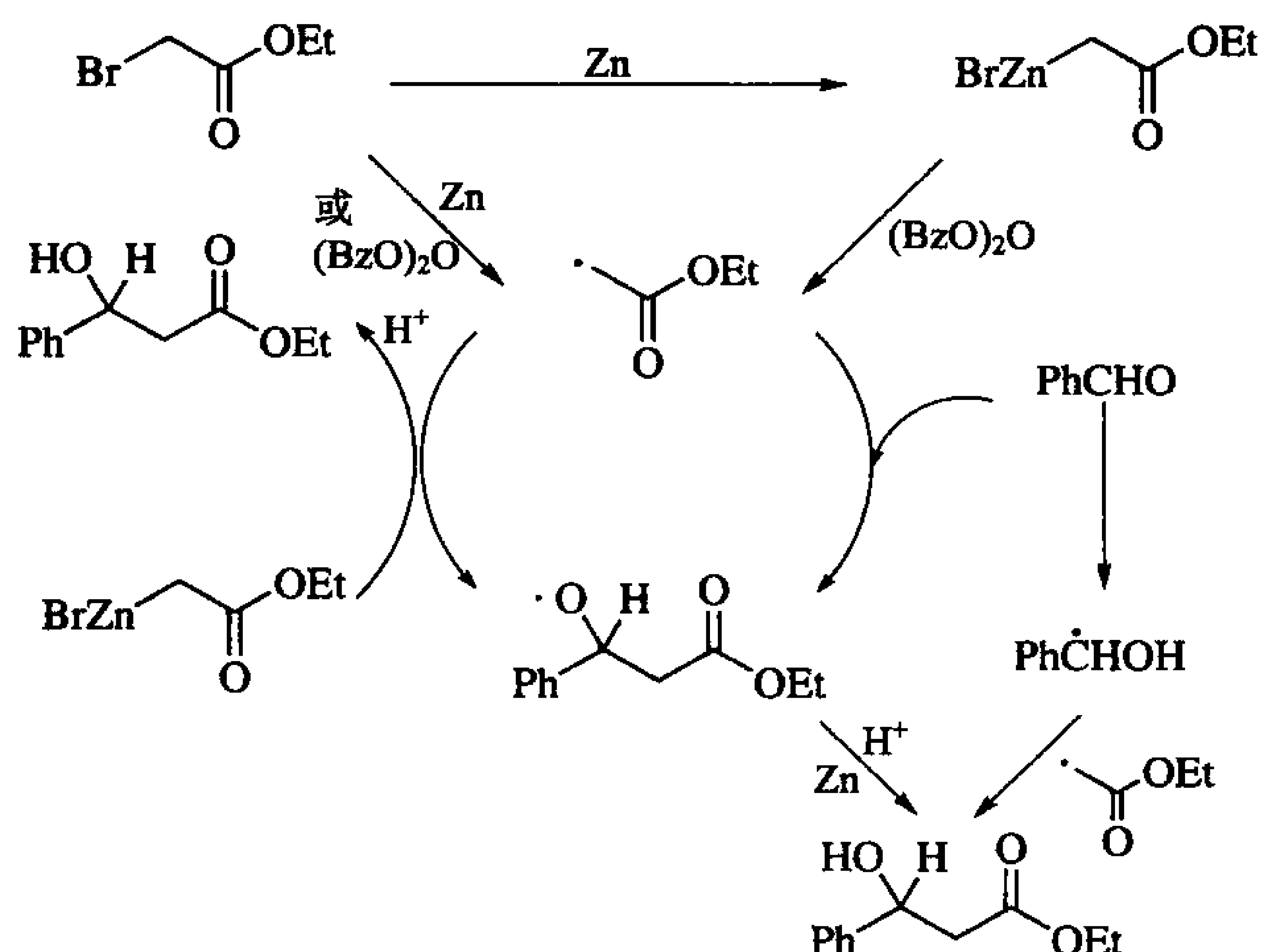




Bieber 报道了溴代乙酸酯与芳香醛的反应得到满意的产率，反应被催化量的苯甲酰基过氧化物或过酸大大加速。提出了自由基链式反应机理，即从有机金属的 Reformatsky 试剂吸收电子引发反应（图示 8.27）[233]。但是，另一个替代的过程是，醛与 2,3-二氯-1-丙烯和铟在水中反应，紧接着臭氧化得到 Reformatsky 产物，产率适中[234]。关于水介质中的电化学 Reformatsky 反应和在没有金属促进剂的条件下的反应都已有报道[235]。

铟参与的水相 Reformtsky 反应已在 α,α-二氟-β-羟基酮的合成中得到应用（反应式 8.93）[236]。





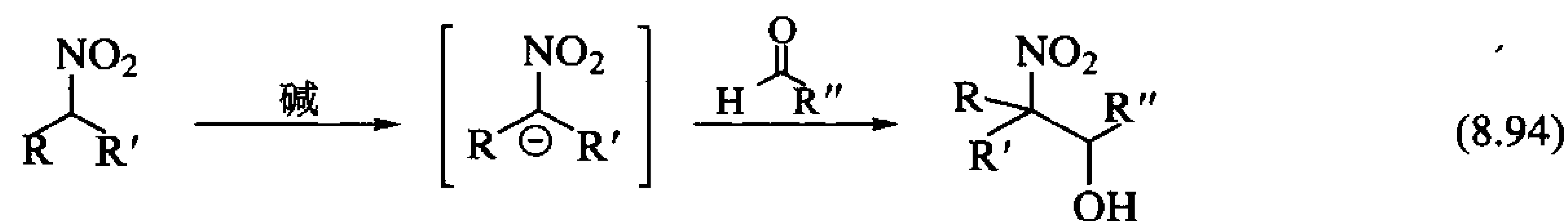
图示 8.27

8.3.9 直接羟醛缩合反应

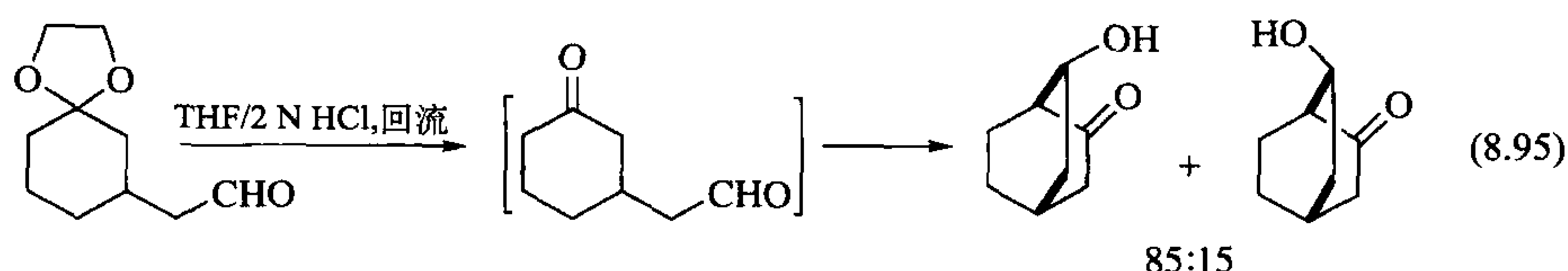
8.3.9.1 经典的羟醛缩合反应

羟醛缩合反应是一类重要的形成碳-碳键的反应。在水中，活泼的亚甲基化合物，如苯乙酮或环己酮，与芳基醛的缩合反应，在碱性或酸性条件下以良好的产率给出羟醛缩合反应产物并伴有脱水反应的化合物[237]。若有表面活性剂存在，主要得到脱水反应的产物。羟醛缩合反应最常用的溶剂是乙醇、含水乙醇和水[238]。对于活泼脂肪醛的缩合反应，两相体系（如氢氧化钠水溶液-乙醚）是最好的反应介质[239]。

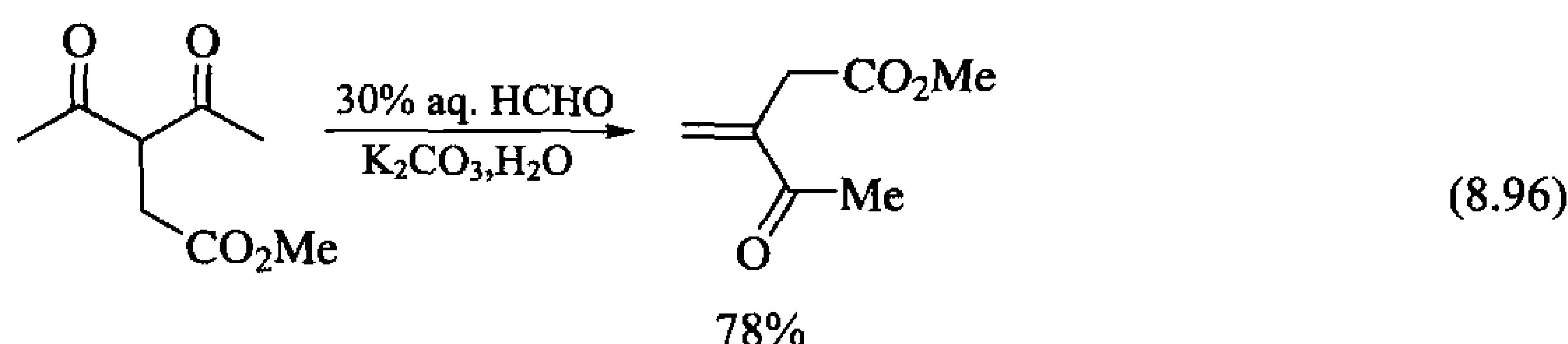
在非常温和条件下的 Hanry 反应（硝基羟醛缩合反应）已有报道（反应式 8.94)[240]，反应条件如下：使用等当量的硝基烷烃和醛，水介质中加入 NaOH 溶液（0.025 mol/L），采用十六烷基三甲基氯化铵（cetyltrimethylammonium chloride,CTACl）作阳离子表面活性剂。产物 β-硝基醇的产率从良好到优异。在这样的反应条件下，某些官能团可以保留，而且避免了副反应，如逆羟醛缩合反应或 2-硝基醇的脱水反应。



已进行了碱催化的分子内羟醛缩合反应[241]。酸的水溶液催化的 3-氧代环己烷乙醛的分子内羟醛缩合反应具有良好的非对映选择性（反应式 8.95)[242]。

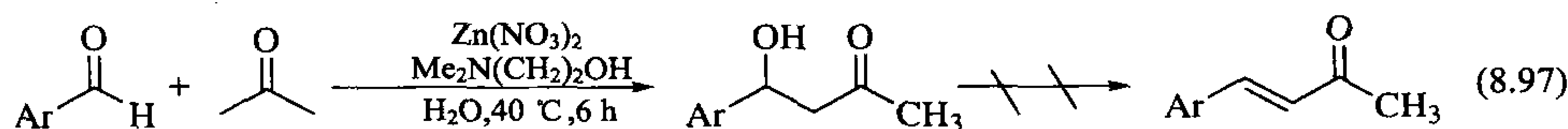


已有报道，通过采用盐酸的 THF 溶液，可进行选择性逆羟醛缩合反应[243]。近来，出于对与反应相关的原子经济性的考虑，水介质中催化的羟醛缩合反应引起了很大的兴趣。2-烷基-1,3-二酮与甲醛水溶液的反应，采用碳酸钾水溶液(6～10 mol/L）为碱，给出羟醛缩合反应产物，然后被碱解离给出乙烯基酮（反应式 8. 96)[244]。



8. 3. 9. 2　Lewis 酸催化

近来，各种 Lewis 酸被用作羟醛缩合反应的催化剂。在有锌和氨基酯或氨基醇的络合物存在时，可避免脱水反应，羟醛缩合反应成为完全定量的反应（反应式 8. 97)[245]。La(O^{i}Pr)$_3$ 处理蒽-双间苯二酚得到的微孔配位聚合物对于酮的烯醇化反应以及在中性 pH 纯水中的羟醛缩合反应都有催化活性[246]。La 的网状结构对水解稳定，且能保持微孔性状，同时，与底物的键合是可逆的，能模拟酶的作用。现已发现，脯氨酸、赖氨酸和精氨酸与锌形成的络合物对于水介质中的 *p*-硝基苯甲醛与丙酮的羟醛缩合反应是有效的催化剂，反应在室温下进行，催化剂用量为 5 mol%，给出定量的产率和高达 56%的对映选择性[247]。

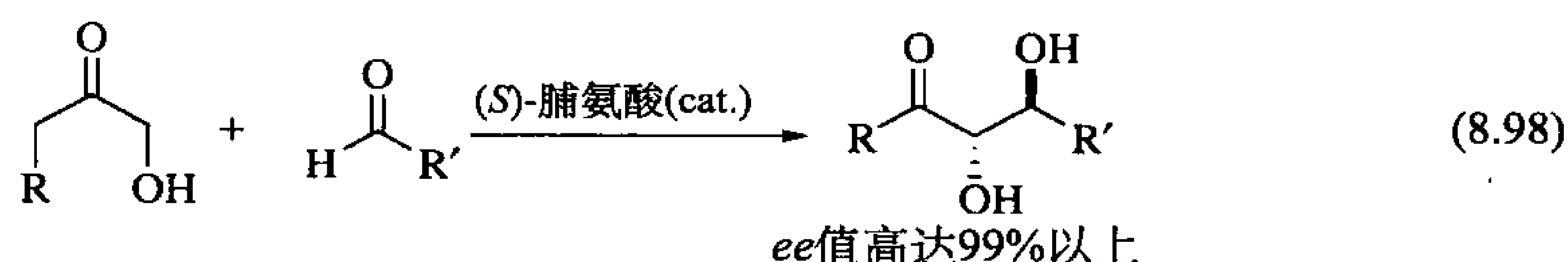


8. 3. 9. 3　酶催化

就自然界中催化形成碳-碳键的反应而言，羟醛缩合酶（aldolases）是最重要的催化剂[248]。多酶体系已被开发用于 C—C 键的形成[249]。最近，Schulz 及其合作者发现，抗体能催化逆羟醛缩合反应和 Henry 类型的反应[250]。这些结果表明，抗体能稳定羟醛缩合反应的过渡态，但也指出，为在水相条件下形成烯醇，需要在策略上加以改进。

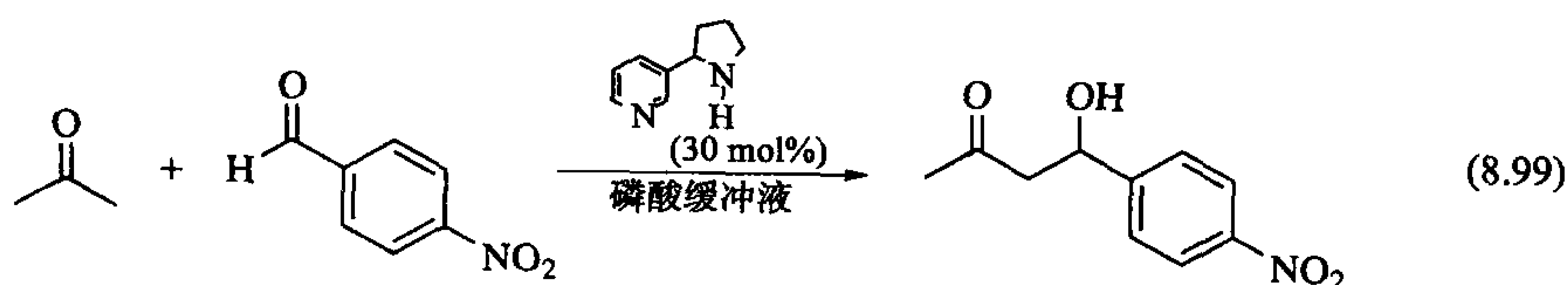
8.3.9.4 有机碱催化

近来，不对称直接羟醛缩合反应得到相当的关注（反应式 8.98）[251]。采用醛和未修饰的酮为反应底物以及手性环状二级胺作为催化剂，能成功地实现催化的不对称直接羟醛缩合反应[252]。对于非环或环酮作为羟醛缩合的给体与芳香和脂肪醛的反应，L-脯氨酸和 5,5-二甲基噻唑啉双离子-4-羧酸盐（5,5-dimethylthiazolidinium-4-carboxylate，DMTC）被发现是最有效的催化剂，反应给出相应的羟醛缩合反应产物，具有高的区域、非对映和对映选择性。采用羟基丙酮作为羟醛缩合反应的给体给出 *anti*-1,2-二醇作为主要产物，*ee* 值高达>99%。反应经过非金属的 Zimmerman-Traxler 类型过渡态，形成烯胺中间体，这可以解释所观察到的产物的立体化学。反应可以“容忍”少量的水(<4%，体积分数)，不需要惰性的反应条件或生成烯醇的等同体，反应能在室温下，在各种溶剂中方便地进行。



(8.98)

最近，Janda 报道 nornicotine（尼古丁的代谢产物）能催化水相直接羟醛缩合反应。这是代谢产物被用作催化剂的唯一例子（反应式 8.99）[253]。有兴趣的是，在大多数常用的有机溶剂，如 DMSO、氯仿、苯、乙腈、THF 和 DMF 中并没有观察到反应进行。这和（S)-脯氨酸催化的羟醛缩合反应相反，脯氨酸催化的反应通常是在 DMSO 或 DMF 中进行的。直接的交叉-羟醛缩合反应也能被有机胺催化，反应在缓冲水介质（磷酸盐 0.01 mol/L，KCl 2.7 mmol/L，NaCl 137 mmol/L，pH 7.4）中进行。各种醛和酮，包括碳水化合物，都被选做反应底物。可以预计，作为合成糖化合物的前生源（prebiotic）方法，该合成方法将会得到更多的关注[254]。已研究了在水相阳离子胶束中进行的脯氨酸催化的硝基苯甲醛与各种酮的羟醛缩合反应，采用各种类型的阴离子型表面活性剂，如十二烷基硫酸钠（SDS）、十二烷基苯磺酸钠（sodium dodecylbenzenesulfonate，SDBS）和月桂基磺酸钠（sodium laurylsulfate，SLS）都能得到满意的反应产率。但是，即使以脯氨酸为催化剂，其他的表面活性剂，无论是中性的或阳离子型的，如 Triton-100，十六烷基三甲基溴化铵（cetyltrimethylammonium bromide，CTAB）和十八烷基三甲基氯化铵（octadecyltrimethylammonium chloride，OTAC），都不能促进水介质中的反应[255]。

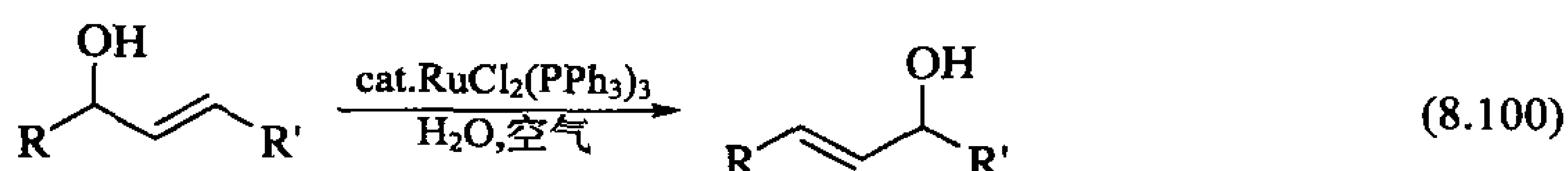


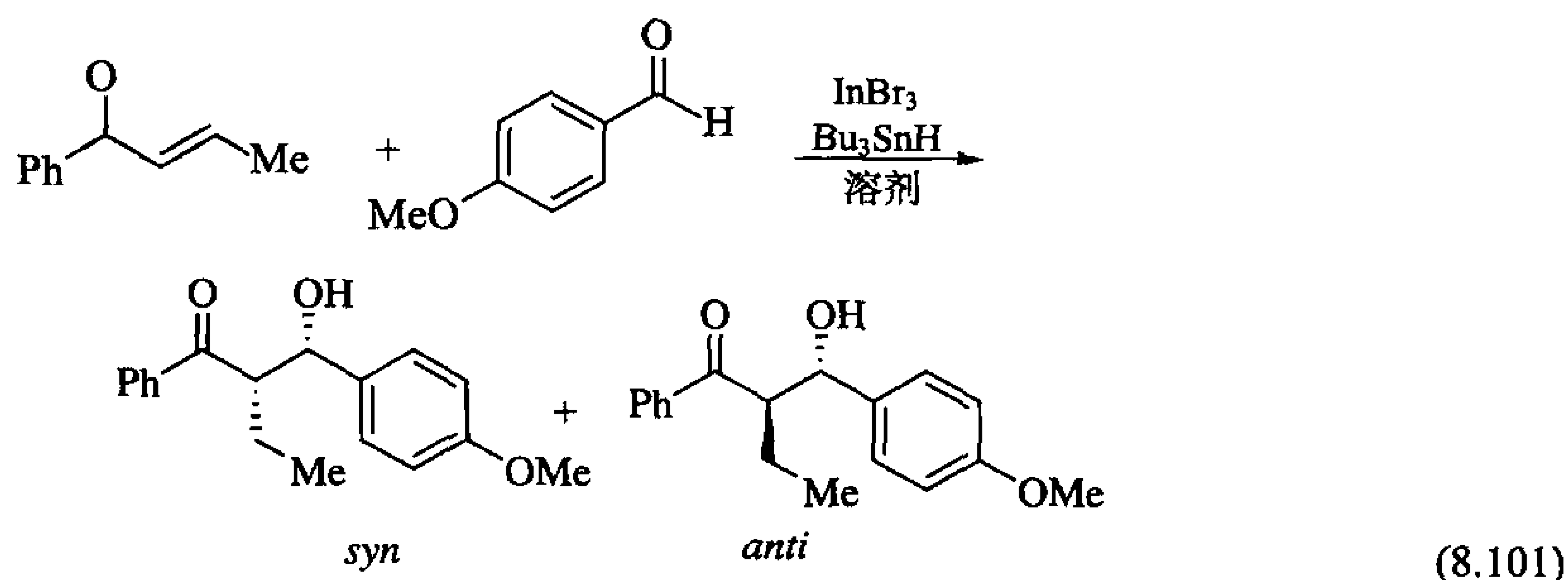
8.3.9.5 无催化剂

在高强超声波的作用下，再一次研究水中无催化剂的羟醛缩合反应[256]。在15～30 min 内苯乙酮与不能烯醇化的醛反应生成单一的羟醛缩合产物，而在通常加热的条件下，相同的化合物或者不能反应，或者给出烯酮的复杂混合物。苯甲醛与一系列 1,3-二羰基化合物反应得到相应的双亚苄基化合物。

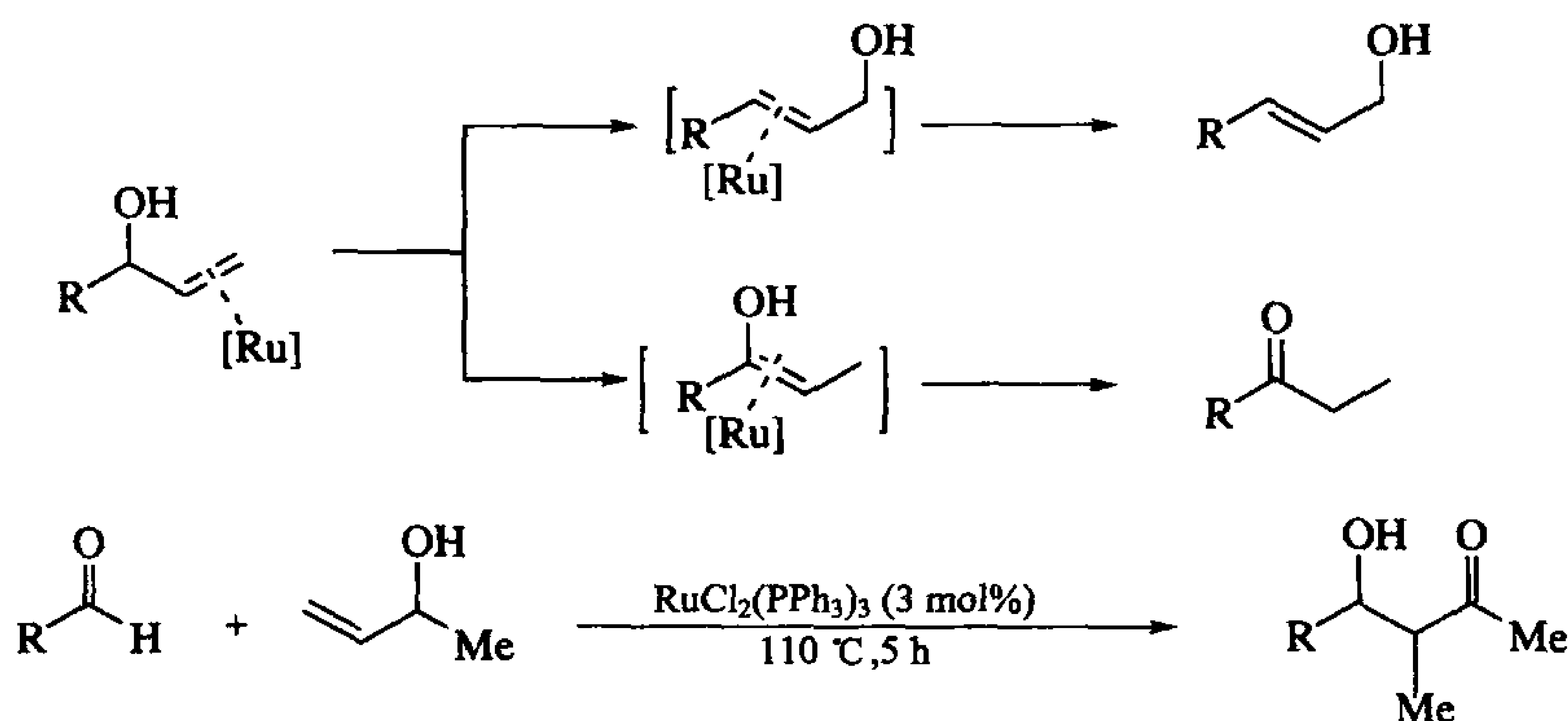
8.3.9.6 其他羟醛缩合反应

另外，Li 及其合作者报道了水中，$RuCl_2(PPh_3)_3$ 催化的高烯丙基醇中官能团的迁移反应（反应式 8.100）[257]，再结合进行后续的烯丙基醇与醛的反应得到羟醛缩合类型的反应产物（图示 8.28）[258]。若有 $In(OAc)_3$ 存在，α-乙烯基苄基醇与醛的羟醛缩合反应能被促进[259]。同时，已开发出铟氢化物促进的不饱和酮的还原羟醛缩合反应[260]。水和甲醇作溶剂使立体化学极大地反转，从 *anti* 转到 *syn*（反应式 8.101）。烯醇硼化物已在水中羟醛缩合反应得到应用，反应中采用催化量的硼试剂[261]。





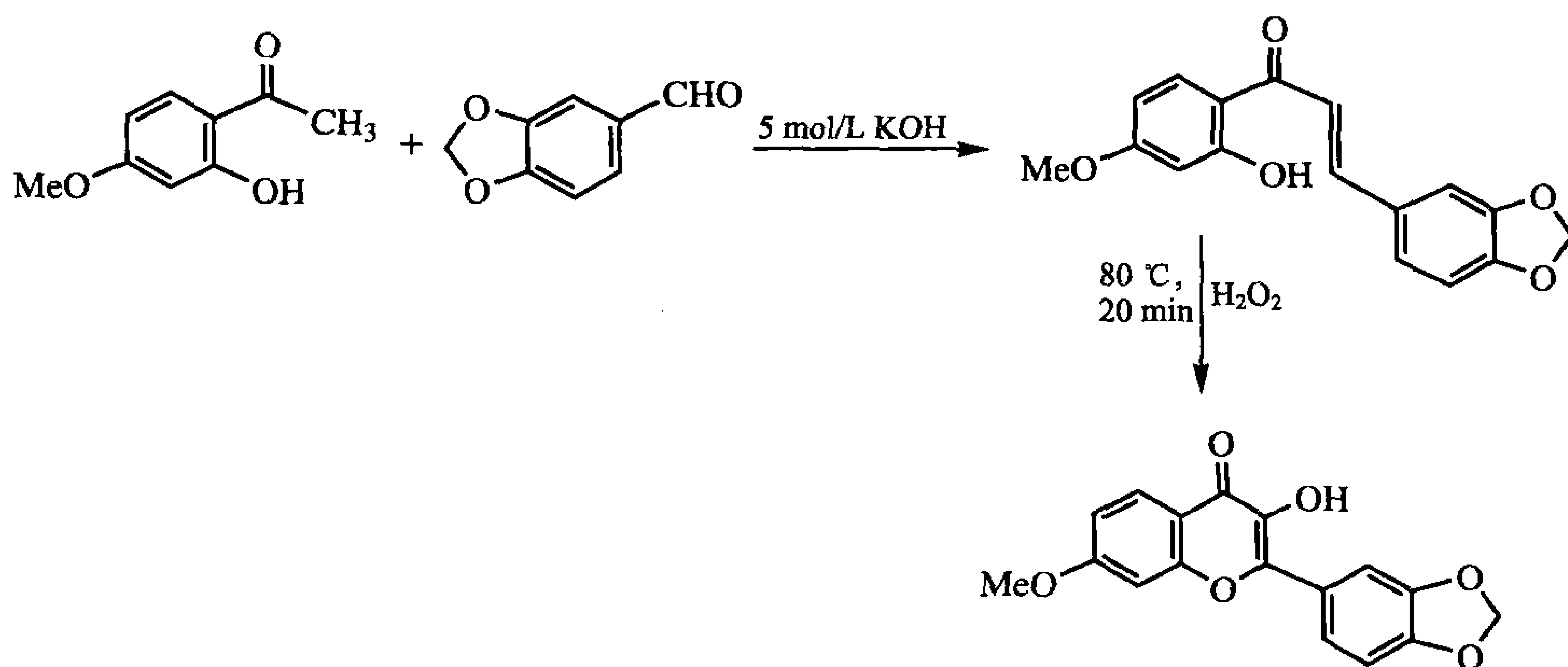
溶剂	产率	
THF	86%	*syn* : *anti* = 4:96
MeOH	69%	*syn* : *anti* > 99:1
THF/H_2O	79%	*syn* : *anti* = 94:6



图示 8.28

8.3.9.7 合成应用

在"一锅煮"的条件下，经过水/碱介质中芳香醛与芳基甲基酮的缩合反应可以合成 7-和 3′,4′-取代的黄酮醇[262]。图示 8.29 描述了一个实例。羟基甲氧基取代的苯乙酮与胡椒醛的缩合反应可在 KOH 碱性水溶液（5 mol/L）中进行。接着，在同一反应瓶中查耳酮被 35%的 H_2O_2 溶液氧化给出 70%总产率的黄酮醇。水相羟醛缩合反应在合成上应用的另一个实例是胭脂红酸（carminic acid）的合成[263]。

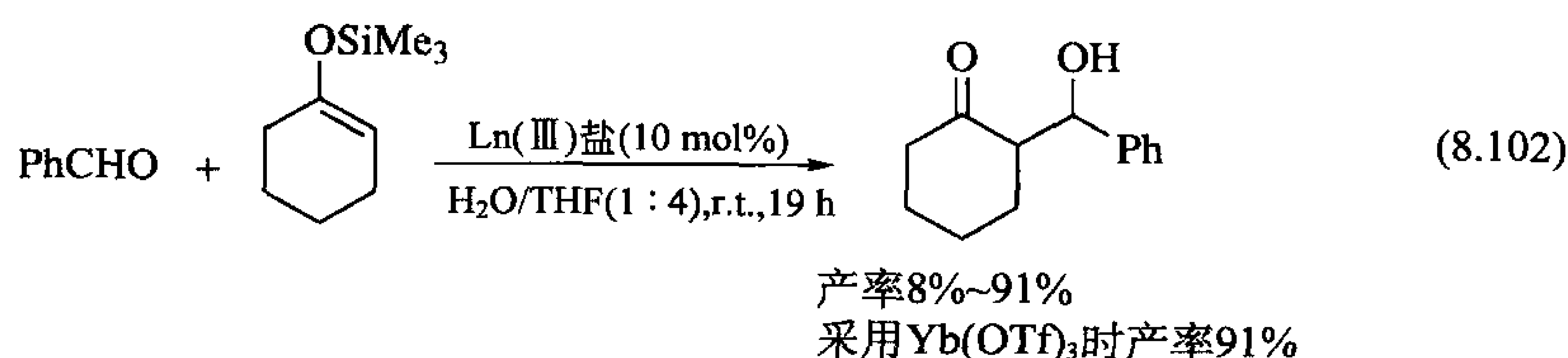


图示 8.29

8.3.10 Mukaiyama 羟醛缩合反应

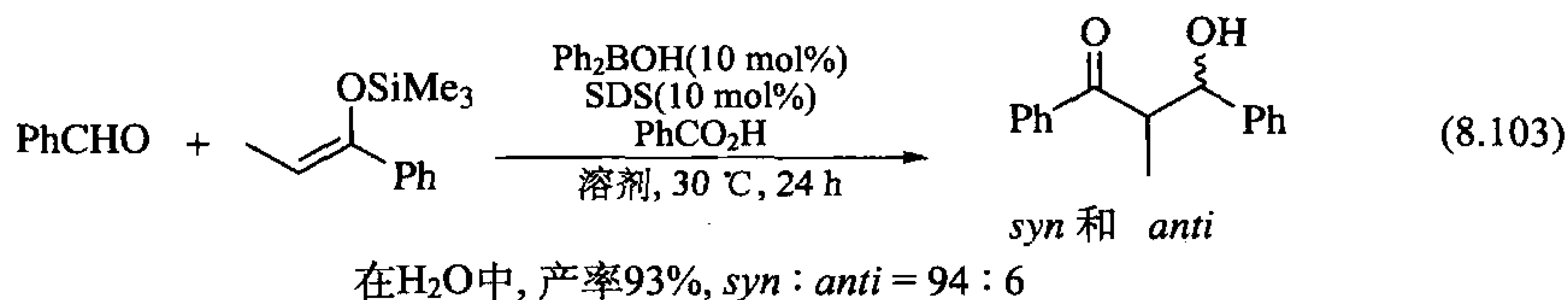
Lubineau 及其合作者研究了水溶剂中烯醇硅醚与羰基化合物的交叉-羟醛缩合反应（Mukaiyama-aldol），反应不需任何酸催化剂。但是，完成反应需时数日[264]。主要的进展是在这类反应中采用与水相容的 Lewis 酸，Kobayashi 及其

合作者是该项研究的先行者[265]。加入催化量的镧系元素的三氟甲磺酸盐（强的 Lewis 酸）能大大改进这类反应的速度和产率（反应式 8.102）[266]。在众多的三氟甲磺酸镧系元素盐中，一般来说，采用三氟甲磺酸镱［$Yb(OTf)_3$］、三氟甲磺酸镉［$Ge(OTf)_3$］和三氟甲磺酸镥［$Lu(OTf)_3$］，能以较好的产率得到羟醛缩合反应产物，而反应的非对映选择性中等。水溶性醛适用于该反应，在实验中催化剂可回收和再利用。从此，多种 Lewis 酸被用于此类反应。Lewis 酸在水中的催化活性与其在水中的水解常数以及替换内层水配体的交换速度常数有关[267]。



8.3.10.1　Lewis 酸催化

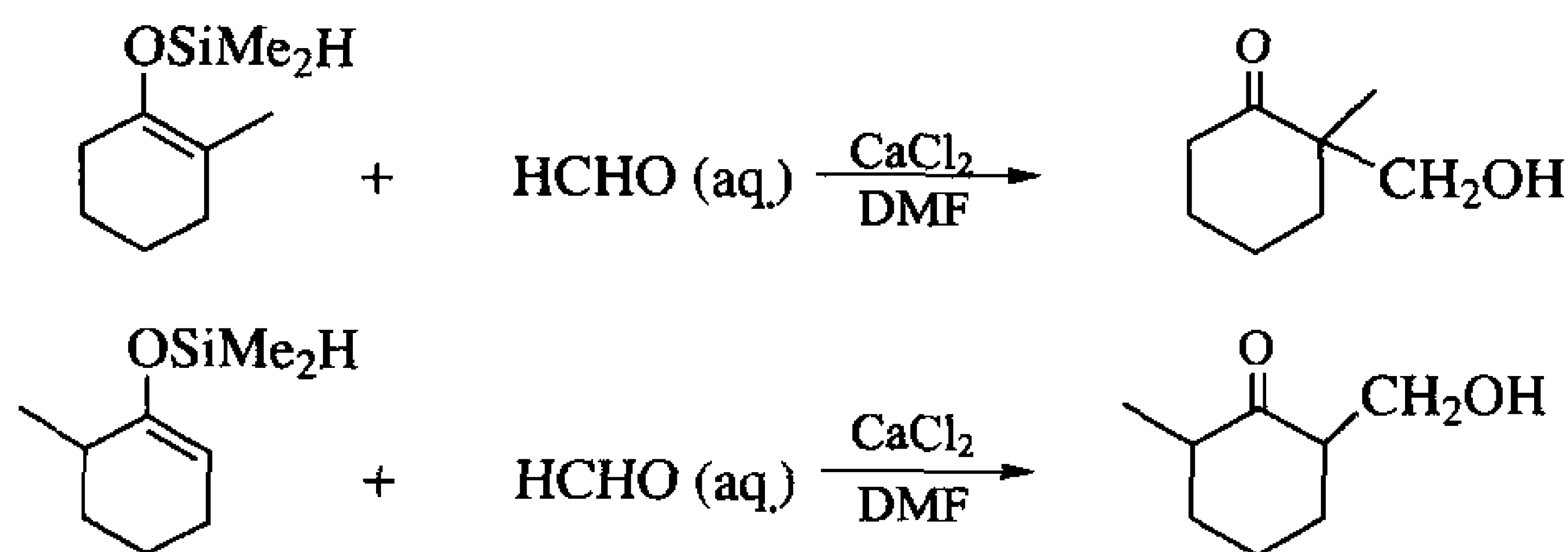
其他金属盐，如 $Bi(OTf)_3$[268]，$Cu(OTf)_3$[269]和 $InCl_3$[270]作为水相 Mukaiyama 羟醛缩合反应的催化剂也取得了一些成功。在水相羟醛缩合反应中，*syn*-羟醛缩合产物占主要；这与在无水条件下类似的反应相反，此时，*anti*-异构体为主要产物。对于立体选择性的羟醛缩合反应，硼是很有效的参与试剂（反应式 8.103）[271]。在水和 SDS 的混合物中，醛与烯醇硅醚的反应能被 10 mol% 的 Ph_2BOH 催化，生成 *syn*-取代的 β-羟基酮，产物有高的非对映体过量（80%～94% *de*）。在有机溶剂（Et_2O，CH_2Cl_2）中，反应几乎完全不进行。水的加速作用被认为可能是因为硅-金属交换生成了烯醇硼中间体。$CeCl_3$ 和 $InCl_3$ 在混合溶剂 *i*-PrOH/H_2O（95∶5）中有最佳的效果，而在纯水中没有观察到反应发生，这归因于起始原料烯醇硅醚在水中被分解[272]。



三氟甲磺酸钪催化烯醇硅醚与醛的反应能在胶束体系[273]和胶囊体系[274]中顺利进行。单独使用水作溶剂时，反应非常缓慢；而有少量表面活性剂存在时，可观察到反应被大大加速。表面活性剂的影响可归结于对烯醇硅醚的稳定作用。许多形成碳-碳键的反应能在水中进行，而不必采用任何有机溶剂。含钪的交联树状分子也是有效的催化剂，并能容易地回收利用，而不会明显地失去催化活性[275]。1-苯基-1-(三甲基硅氧基)乙烯与苯甲醛的羟醛缩合反应也能在氟烷基封

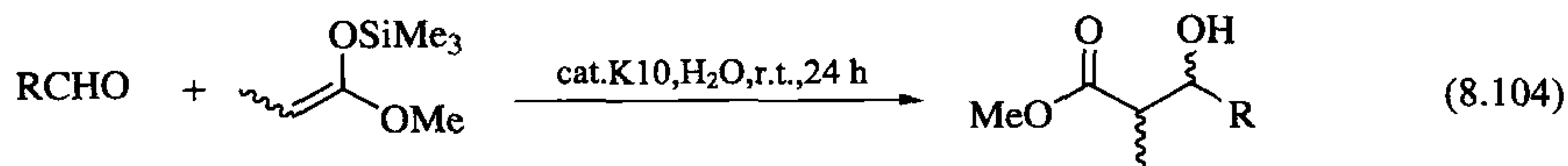
端的2-丙烯酰胺-2-甲基丙烷磺酸聚合物的凝胶介质中进行[276]。具有纳米结构的聚合物负载的Sc(Ⅲ)催化剂(nanostructured polymer-supported Sc(Ⅲ)catalyst，NPSc)在水中和室温下能起催化功能，并能有效地循环利用。反应的立体化学不同于在各向同性的溶液（isotropic solution）中和使用固态钪催化剂的Mukaiyama羟醛缩合反应以及Mannich类型反应[277]。

LiOAc催化的三甲基硅基烯醇与醛的羟醛缩合反应在DMF/H_2O（50∶1）中能顺利进行，生成羟醛缩合反应产物的产率从良好到优异[278]。有$CaCl_2$存在，在DMF中，二甲基硅基烯醇与醛能顺利反应以良好到高的产率给出羟醛缩合产物。这个催化体系被应用于甲醛水溶液的羟醛缩合反应。如图示8.30所示，反应是区域专一的。可以认定，Lewis碱$CaCl_2$并不能使烯醇体系异构化[279]。



图示8.30

蒙脱土K10也被应用于水中羟醛缩合反应[280]。能直接使用醛（如乙醛酸）的水合物。K10经热处理可以增加催化活性。催化活性归因于K10的结构特点以及固有的Brönsted酸性。更活泼的烯酮硅缩醛与活泼醛的羟醛缩合反应在水中顺利进行，以良好的产率给出相应的羟醛缩合反应产物（反应式8.104）[281]。

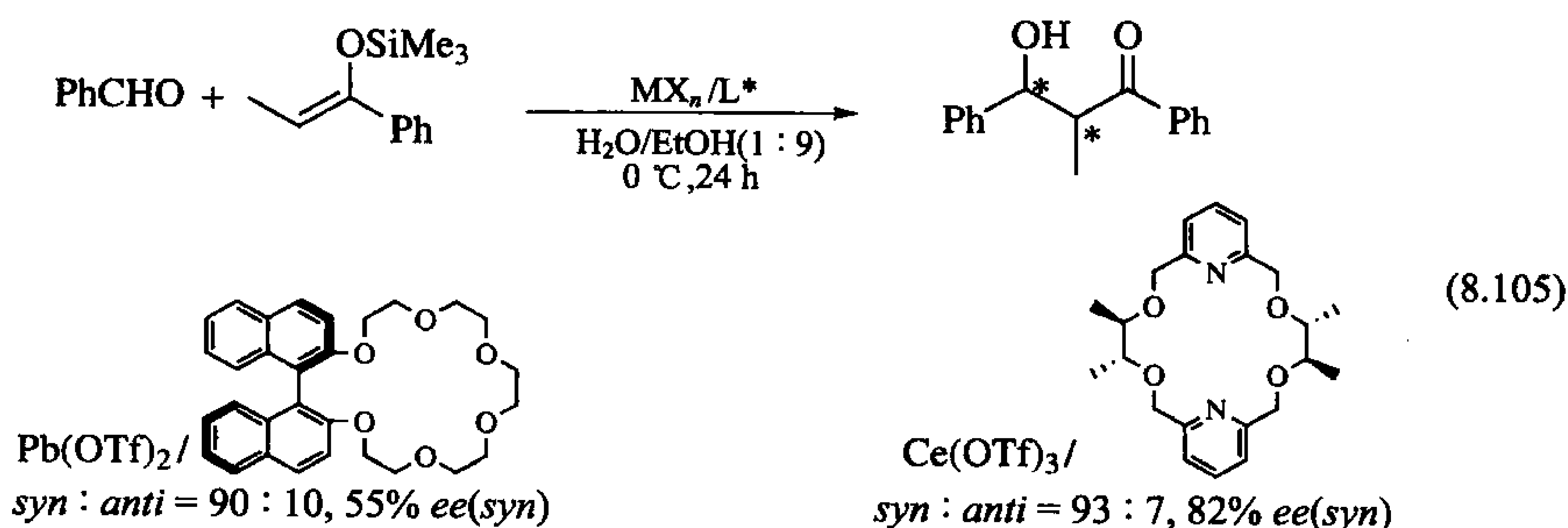


(8.104)

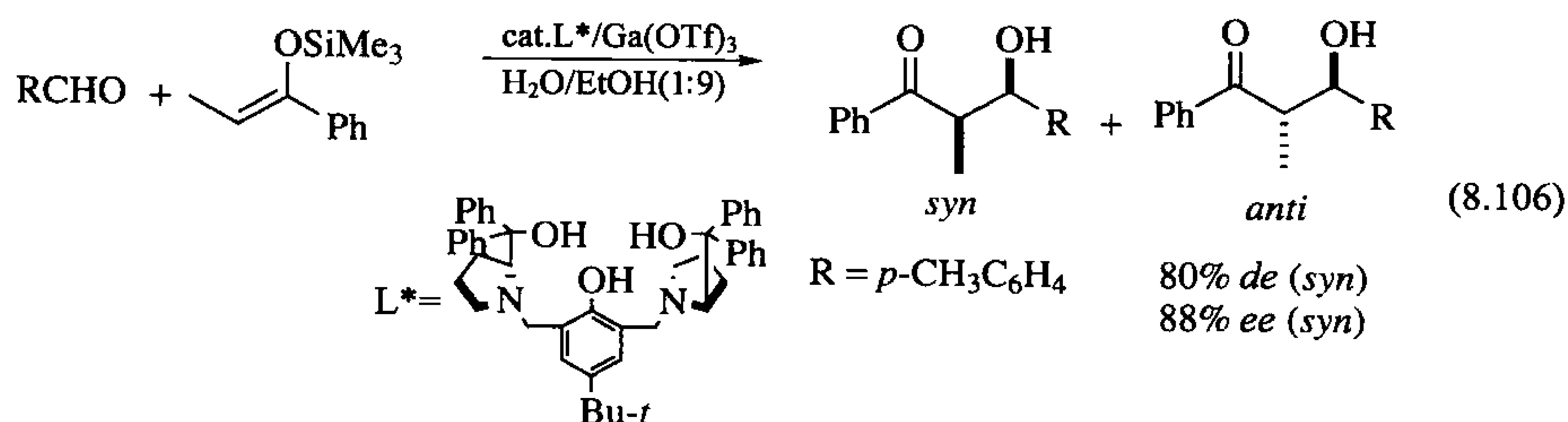
含有4-羟甲基苯酚交联剂的极性聚氧化乙烯-聚氧化丙烯（polyoxyethylene-polyoxypropylene，POEPOP）树脂，被用作三氟甲磺酸镧系元素盐的固体载体，可以催化Mukaiyama类型的固相羟醛缩合反应[282]。现已发现，采用含水的溶剂是必要的。*N*-末端肽醛底物进行的反应能得到很高的产率。

8.3.10.2 不对称Lewis酸催化

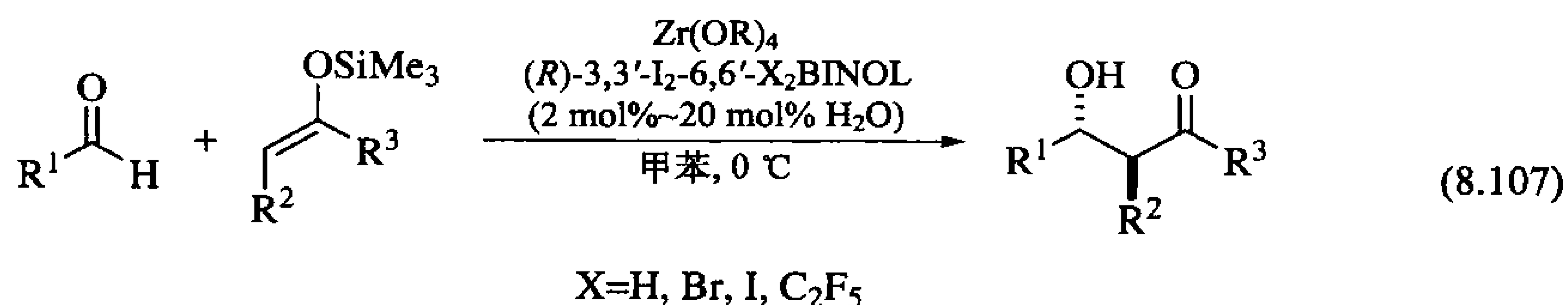
关于水相Mukaiyama羟醛缩合反应研究的另一个重要进展是近期在不对称催化方面取得的成功[283]。Kobayashi及其合作者通过采用$Cu(OTf)_2$/手性双噁唑啉配体[284]、$Pb(OTf)_2$/手性冠醚[285]和$Ln(OTf)_3$/手性双吡啶基-18-冠-6[286]，实现了在含水乙醇中的不对称诱导（反应式8.105）。

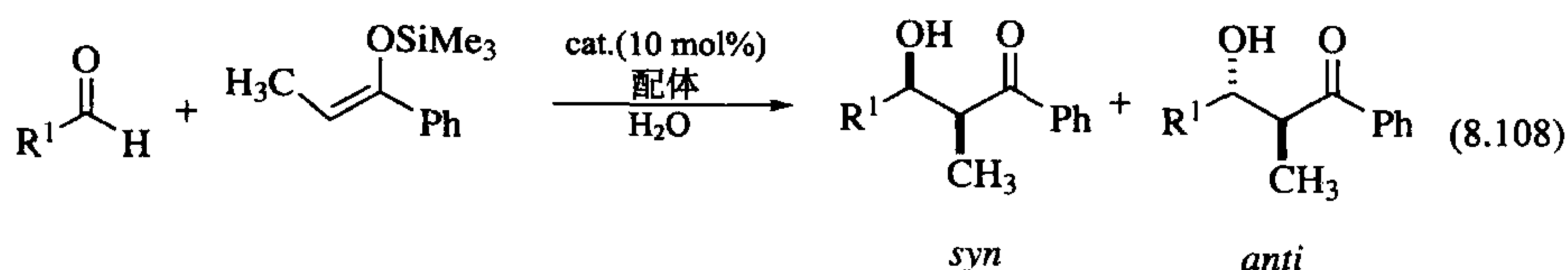


另一方面，最近，Li 和 Wang 使用含有 Trost 类型手性半冠配体的手性镓催化剂，发展了高效不对称 Mukaiyama 反应（反应式 8.106）[287]。即使在纯水中，这样的催化体系也能达到高的对映选择性。$Ga(OTf)_3$ 与半冠配体结合能使水相反应顺利进行，得到良好的产率（89%）、非对映选择性（*syn*∶*anti*=89∶11）和 *syn*-产物的对映选择性（87%*ee*）。

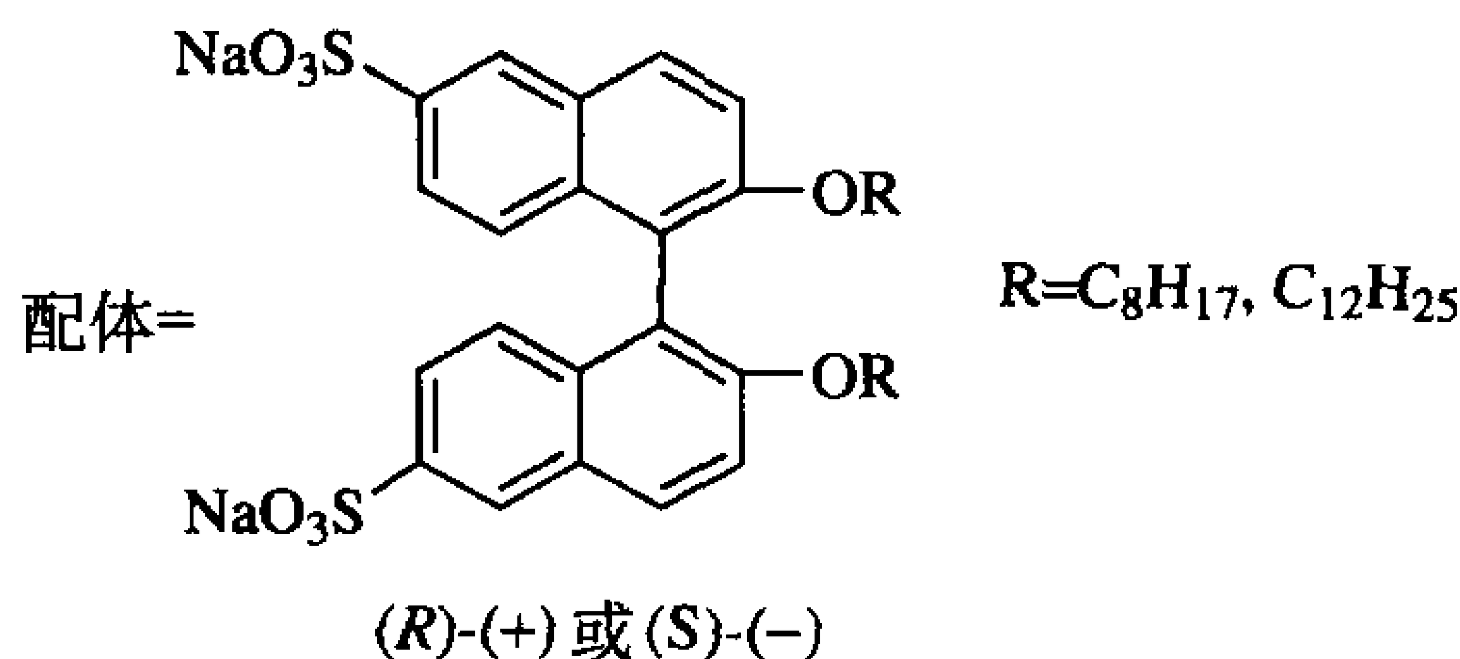


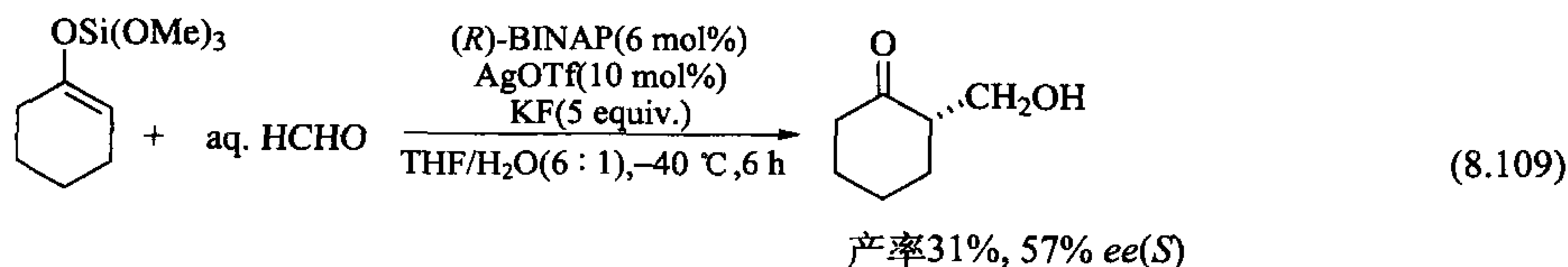
从 $Zr(O^tBu)_4$ 和（*R*)-3,3′-二碘-1,1′-联二萘-2,2′-二醇[(*R*)-3,3′-I_2BINOL]形成的手性锆催化剂能催化在含少量水的温和条件下进行的反应，反应产率很高。以高的非对映选择性和对映选择性得到 *anti*-加成物（反应式 8.107）[288]。1,1′-联二萘酚的磺酸盐衍生物被用作手性阴离子表面活性剂应用于水中不对称羟醛缩合类型反应生成羟醛缩合反应加成物，具有中等到良好的非对映和对映选择性；在此体系中作为 Lewis 酸催化剂的 $Ga(OTf)_3$ 和 $Cu(OTf)_2$ 比 $Sc(OTf)_3$ 给出更好的结果（反应式 8.108）[289]。使用四丁基氟化铵为活化剂，烯醇三甲基硅醚与甲醛水溶液的反应能较好地进行。采用（*R*)-BINAP-AgOTf 为 Lewis 酸和 KF 为 Lewis 碱，烯醇三甲氧基硅醚的不对称羟甲基化反应已能在水介质中进行（反应式 8.109）[290]。





cat. = Cu(OTf)2, Ga(OTf)3, Nd(OTf)3, Sc(OTf)3, Zn(OTf)2　　产率63%~89%
syn:anti=51:49~78:22
ee(syn)=8%~48%



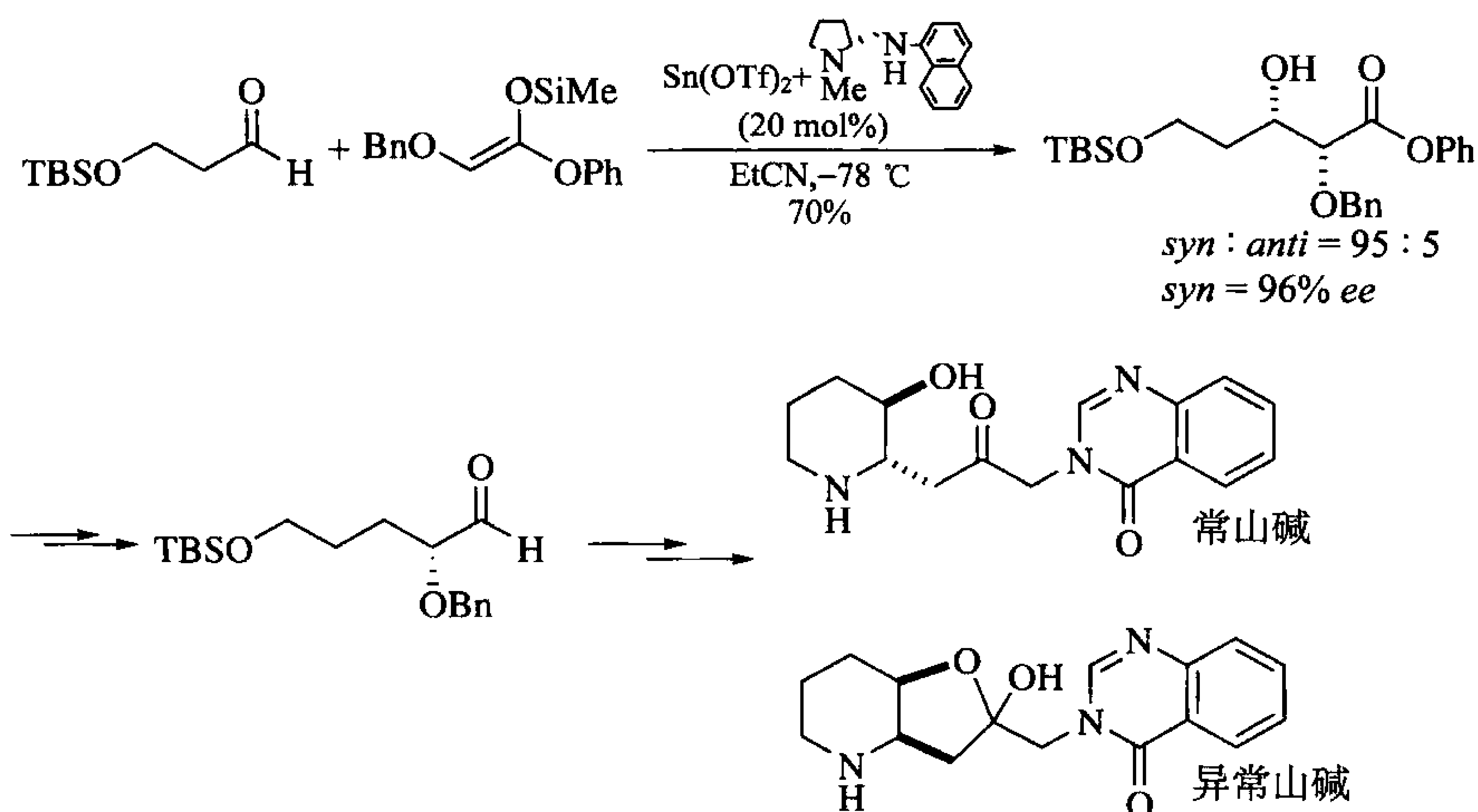


手性双噁唑啉配体，并在连接两个噁唑啉环的碳原子上双取代 Frechet 类型的聚醚树状分子，与三氟甲磺酸酮配位作为水中 Mukaiyama 羟醛缩合反应的催化剂，提供了很好的产率和中等的对映选择性。其结果与由较小的催化剂得到的结果相当[291]。AgPF$_6$-BINAP 对这类反应也很活泼，加入少量的水可增加反应的活性[292]。

二价锡催化的不对称羟醛缩合反应和镧系元素催化的水相三组分反应已被用作合成常山碱（febrifugine）和异常山碱（iso-febrifugine）的关键步骤（图示 8.31）[293]。

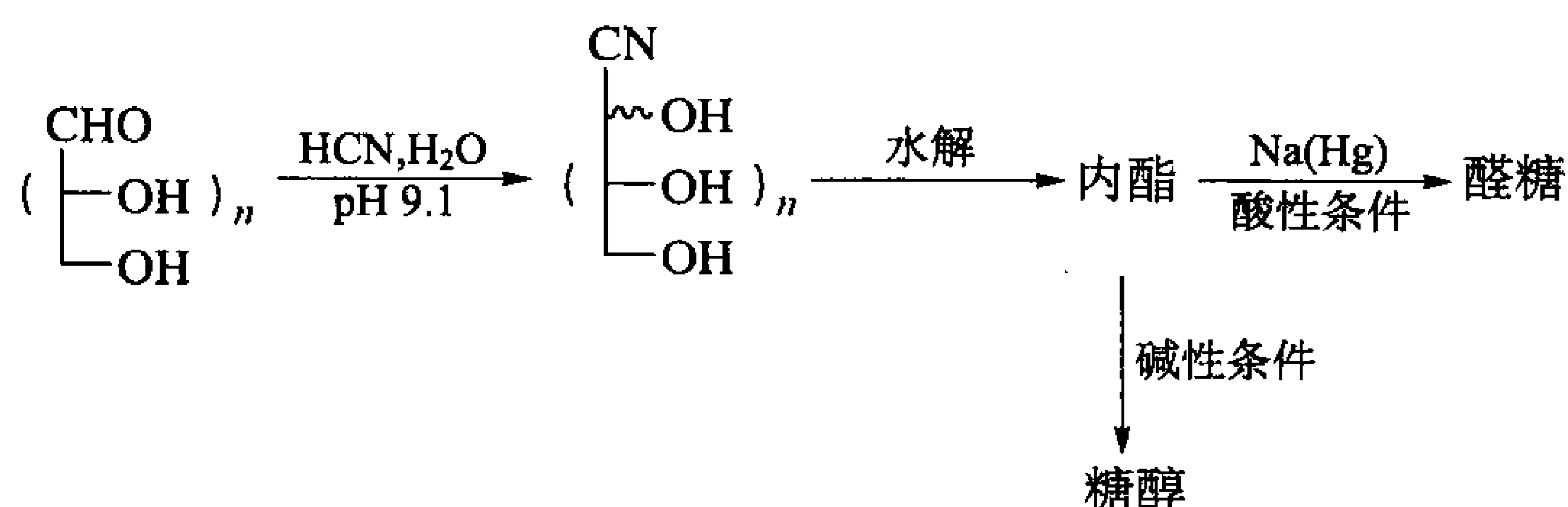
8.3.11 氰化氢的加成

HCN 对碳杂多重键的加成反应，如形成氰醇的反应[294]和对 C═N、C≡N 的加成反应[295]，都已能在水介质中进行。特别是通过形成氰醇的反应，被称为 Kiliani-Fischer 合成法，可以合成高级糖。这是一个经典的反应，可能是最早的不需基团保护的合成碳水化合物的化学方法（图示 8.32）[296]。介质的酸性可控制反应。在 pH＝9.1 时，氰化物对醛糖的加成基本上是定量的，而在较低的 pH 时，反应进行得很慢。氰醇不需分离，而是被直接转化为相应的内酯。内酯被钠汞齐还原，或被催化氢化，或在 pH＝3～4 的条件下被硼氢化钠在水溶液中还原，生成更高级的醛糖。通过控制氰离子的反离子可改变由新产生的立体中心形成的非对映异构体的比例。基本上，单一非对映体的合成也是有可能的[297]。在

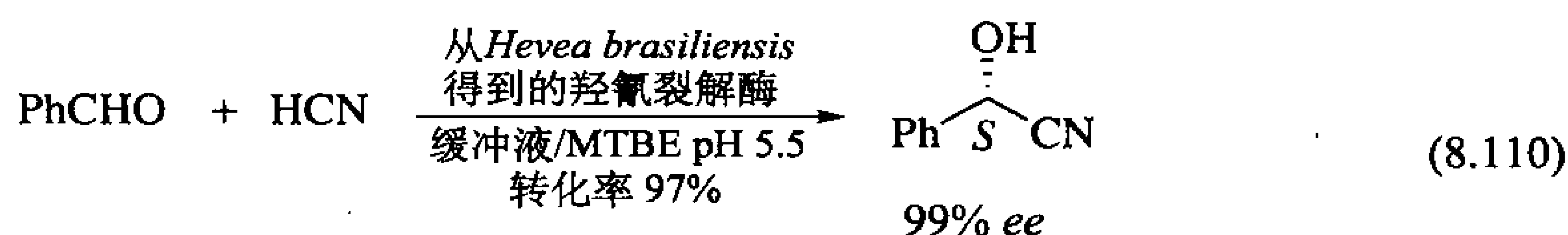


图示 8.31

两相溶剂体系中，从醛和酮出发，酶催化不对称合成（S)-氰醇的反应也已有报道（反应式 8.110）[298]。



图示 8.32

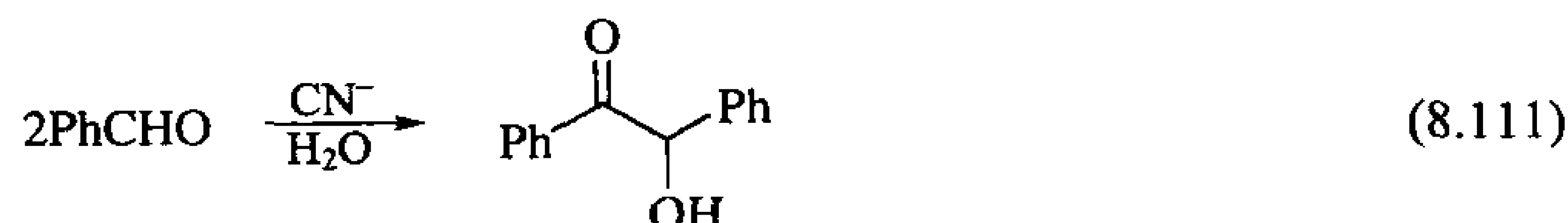


(8.110)

8.3.11.1 安息香缩合

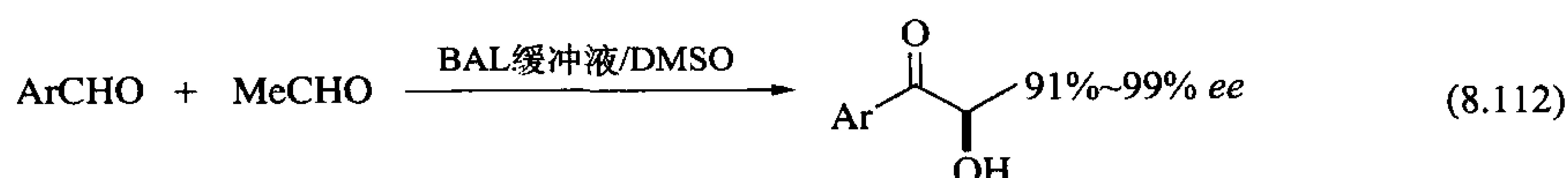
安息香缩合反应一般包括在水/乙醇溶液中，用氰化钾或氰化钠处理芳香醛的反应步骤。Breslow 研究了在水介质中，无机盐对氰化物催化的安息香缩合反应的影响（反应式 8.111）[299]。水中反应比在乙醇中快 200 倍。通过应用定量的反疏水效应来探察过渡态的结构，可以提出假设：水中安息香缩合反应的加速作用可能与疏水界面的数量有关，而在过渡态时溶剂分子比在初始态更易进入该疏水界面[300]。这样，加入能增加疏水效应的盐就可进一步增加反应速度。加入对两个底物都适合的 γ-环糊精也能加速反应；而加入具有较小空腔的 β-环糊精则阻

止了缩合反应。氰化物催化的安息香缩合反应可与生物体系中的硫胺素催化的安息香缩合反应相当，这已被 Breslow 评估过[301]。最近，Breslow 制备了某些 γ-环糊精噻唑盐来模拟硫胺素的作用，并能非常有效地催化安息香缩合反应[302]。



(8.111)

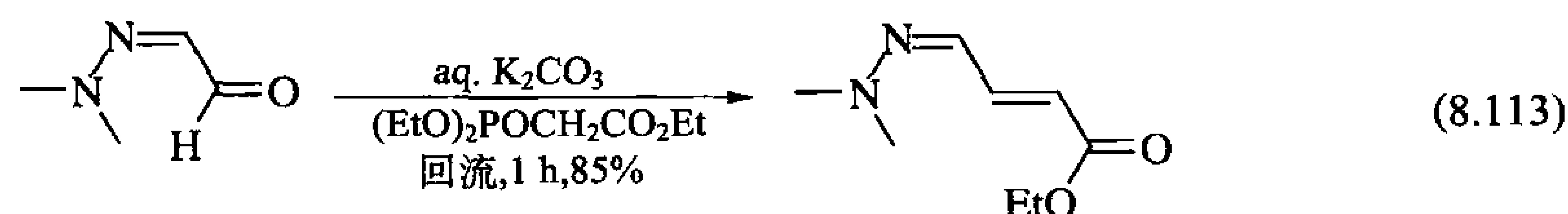
在缓冲水/DMSO 溶液中，苯甲醛裂解酶（benzaldehyde lyase，BAL）催化的芳香醛与乙醛的形成 C—C 键的反应给出（*R*)-二苯乙醇酮和（*R*)-2-羟基苯基乙基酮衍生物，反应的规模能达到制备级，并能很容易地达到高化学产率和高的光学纯度（反应式 8. 112)[303]。在水相 Ti(Ⅲ)离子的作用下，通过苯甲酰基氰化物和羰基化合物的还原偶联反应能产生不稳定的混合的二苯乙醇酮[304]。



(8.112)

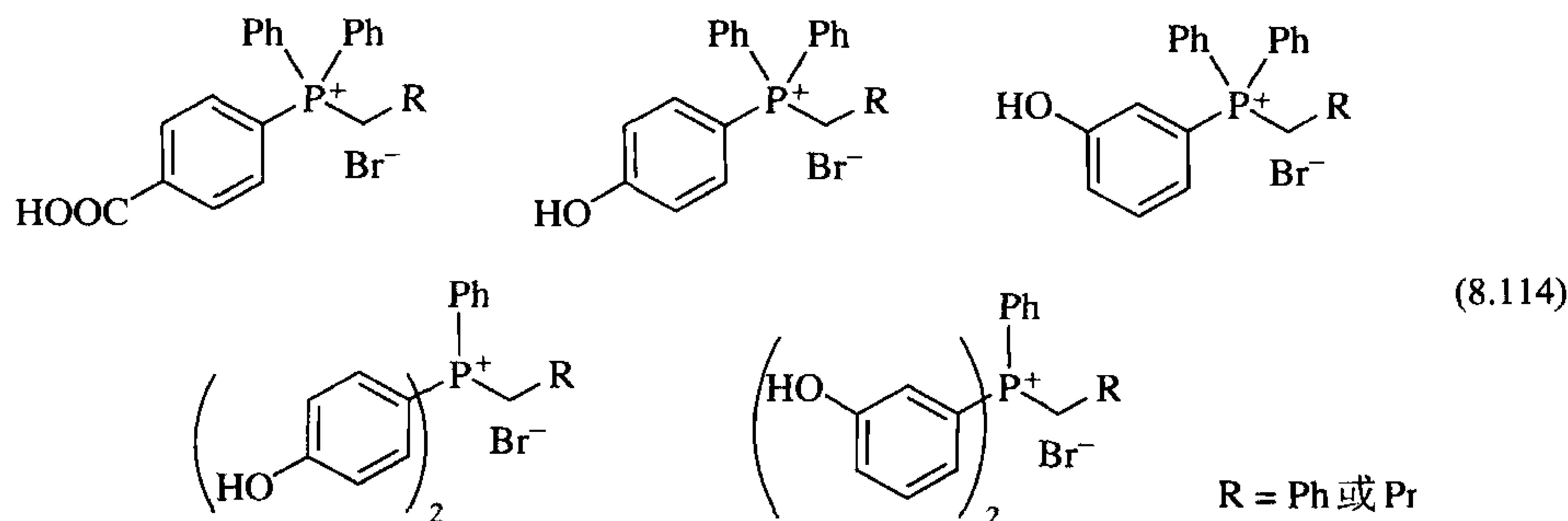
8.3.12 Wittig 反应

已在水相条件下研究过 Wittig 反应[305]。与稳定的叶立德进行的 Wittig 成烯反应（即众所周知的 Wittig-Horner 或 Horner-Wadsworth-Emmons 反应）有时可在有机/水两相体系中进行[306]。经常会采用相转移催化剂。近来，已有单独使用水作溶剂的研究报道[307]。采用非常弱的碱，如 K_2CO_3 或 $KHCO_3$，反应进行得很顺利。不需加入相转移催化剂，可直接使用带有对碱和酸敏感的官能团的化合物。例如，在这样的条件下，β-二甲基腙乙醛能有效地进行成烯反应（反应式 8. 113)[308]。



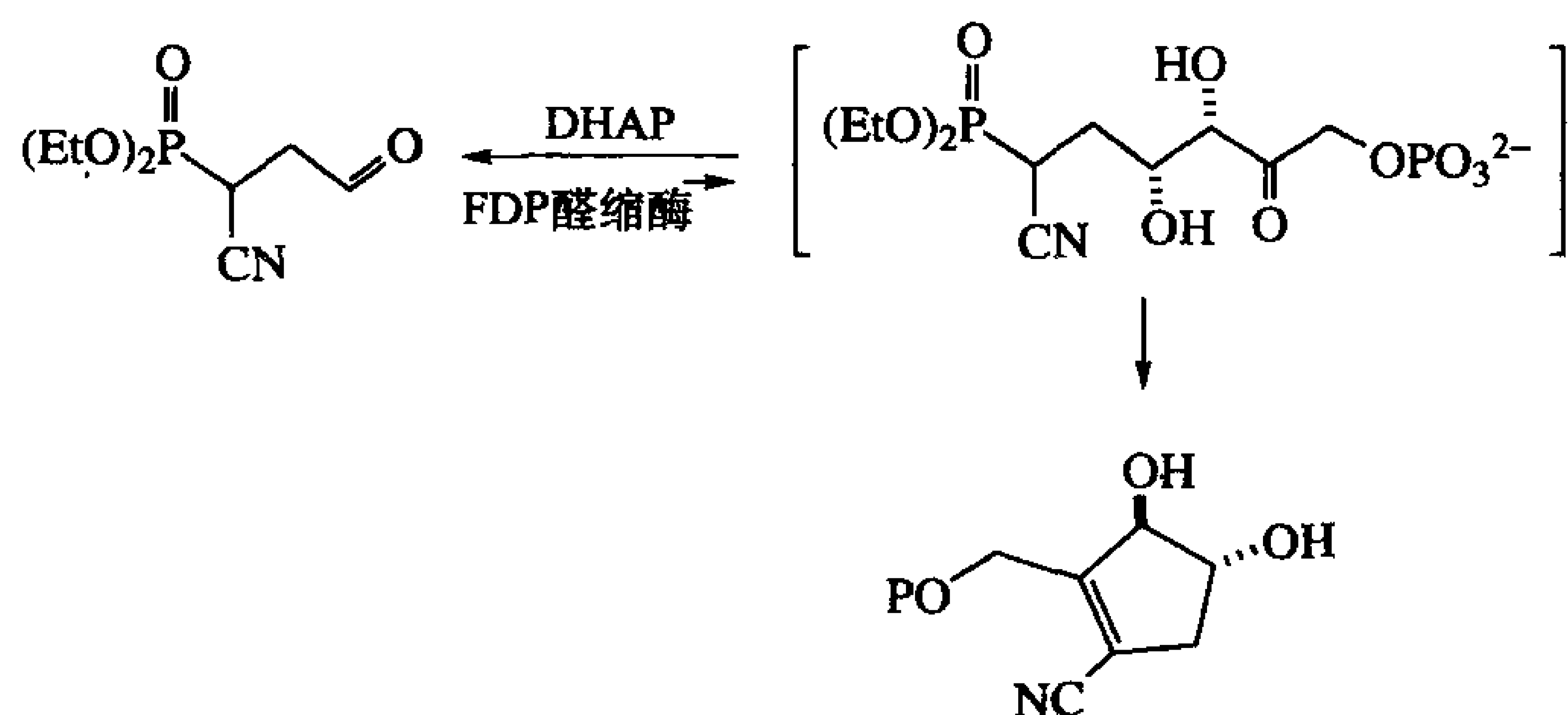
(8.113)

近来，已合成了水溶性的鏻盐，它们与取代的苯甲醛的 Wittig 反应能在氢氧化钠水溶液中进行（反应式 8. 114)[309]。



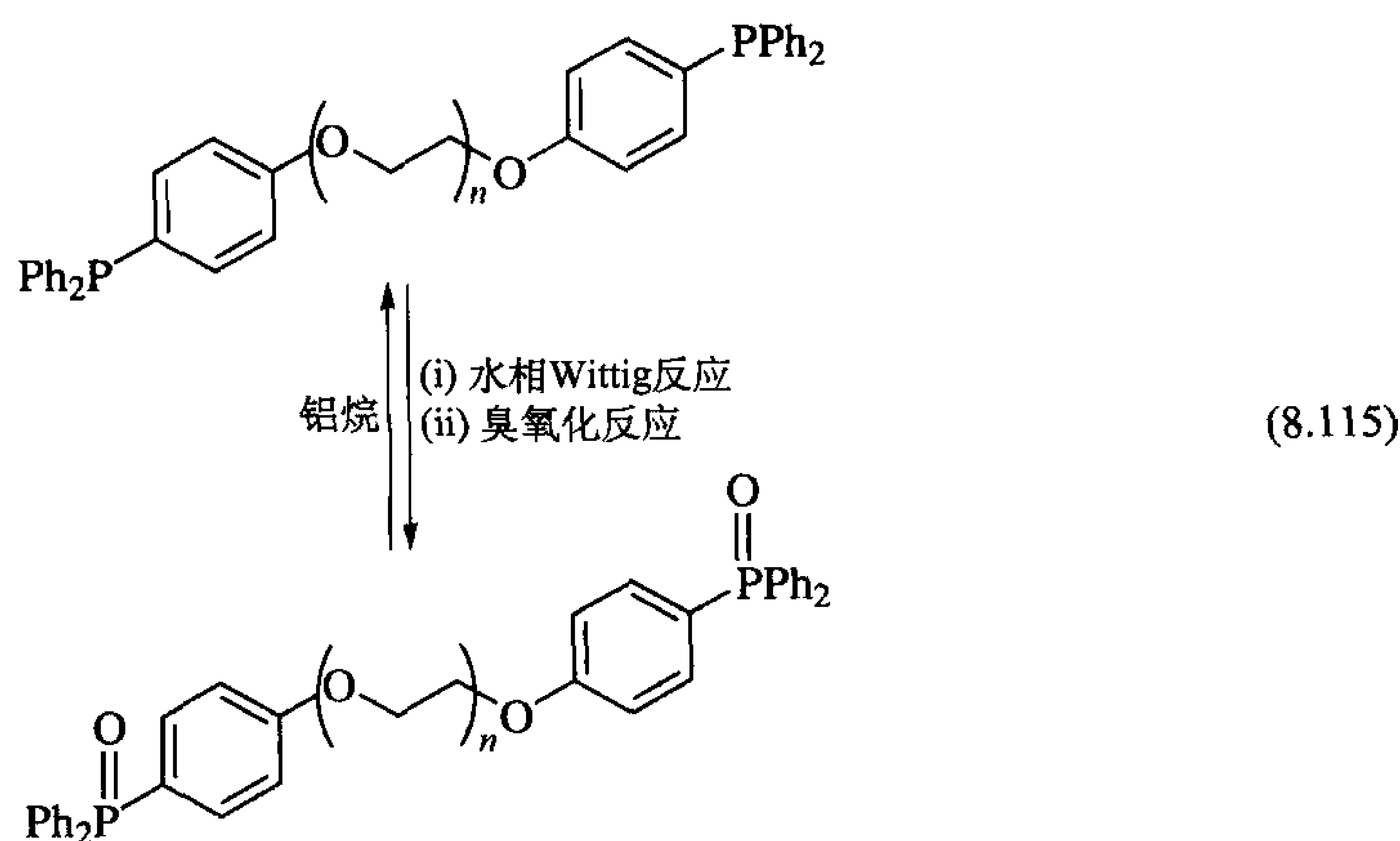
(8.114)

酶促串联的羟醛缩合——分子内 Horner-Wadsworth-Emmons 反应已被应用于环多醇（cyclitol）的合成[310]。图示 8.33 描述了合成的关键步骤。膦酸酯基醛与二羟基丙酮磷酸酯（dihydroxyacetone phosphate，DHAP）在含有 FDP 羟醛缩合酶的水溶液中反应给出羟醛缩合产物，该产物经分子内的 Horner-Wadsworth-Emmons 反应环合给出环戊二烯产物。在水溶液中微酸（pH 6.1～6.8）条件下，进行“一锅”反应。水相 Wittig 类型反应也被应用于 DNA 的模板合成上[311]。



图示 8.33

采用水溶性的试剂和催化剂使得反应能在缓冲水溶液中进行。在中等碱性的水介质中，PEG 负载的三芳基膦被应用于 Wittig 反应（反应式 8.115）。副产物 PEG 负载的氧化膦可很容易地回收，并被铝烷还原生成起始的试剂，而被重新使用[312]。水相 Wittig 反应也已应用于 picenadol 及其同系物的合成[313]。

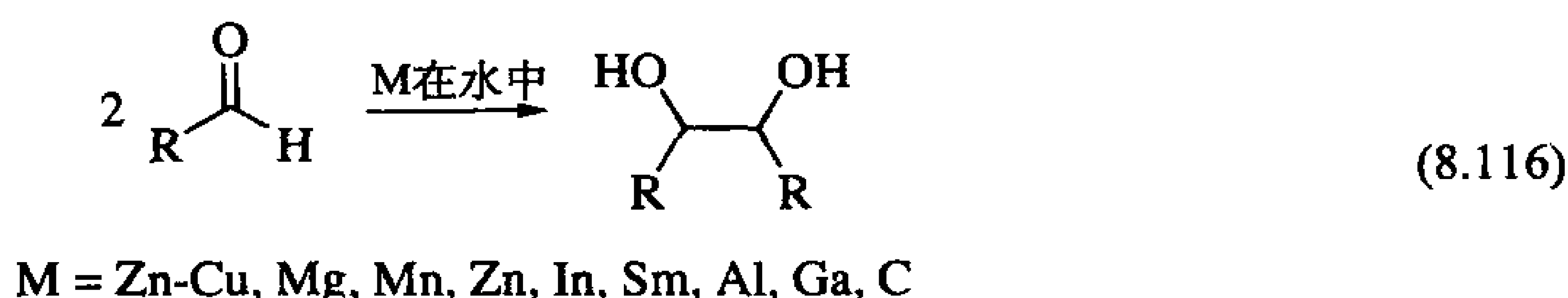


(8.115)

8.4　频哪醇偶联反应

羰基化合物的偶联反应[314]给出 1,2-二醇，称为频哪醇偶联反应，已能在水

介质中进行[315]。Clerici 和 Porta 扩展研究了 Ti(Ⅲ)参与的水相频哪醇偶联反应[316]。Schwartz 报道了环戊二烯钛络合物参与的立体选择性频哪醇偶联反应[317]。频哪醇类型的偶联反应也可采用 Zn-Cu 偶合剂[318]，Mg[319]，Mn[320]，Zn[321]，In[322]，Sm[323]，Al/NaOH[324]，Al/F[325]，Ga[326]，Cd[327]和其他金属（反应式 8.116)。Kim 及其合作者发现[328]，在超声波条件下，芳香醛能自偶联生成频哪醇类型产物。同时还研究了水介质中，超声波作用对镁、锌、铁、镍和锡参与的苯甲醛水相频哪醇偶联反应的影响，镁参与的反应得到最佳的结果[329]。反应在中性介质中进行 8～22 h。没有超声波照射，反应非常慢，产物的产率下降 2～3 倍。感兴趣的是，在有氮气保护时，反应并不进行！在这些反应中，单独使用水或水与 *t*-BuOH 的混合物（1∶1）作反应介质。在这个反应条件下，脂肪醛或酮是不反应的。固态醛反应产物的产率很差，甚至根本没有产物生成。

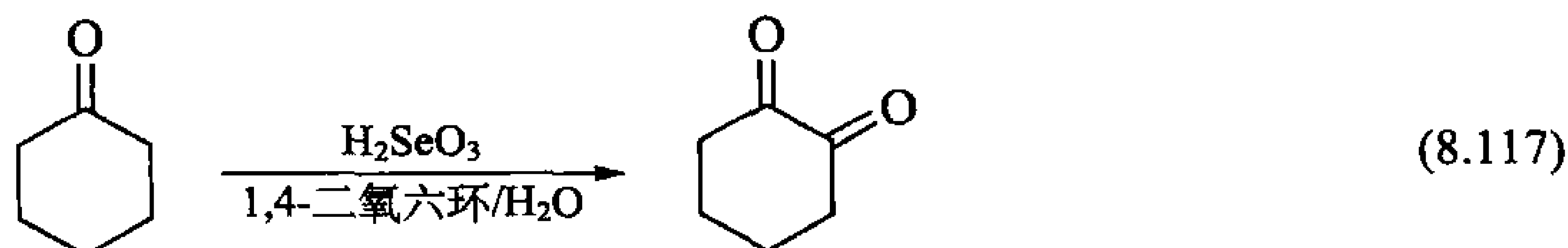


(8.116)

在有水存在时，醛与 α-二酮的交叉偶联反应以中等到良好的产率得到相应的加成物。这类反应中，有可能采用的底物有苯基乙二醛单水合物、甲基乙二醛水溶液、甲醛和 α-氯代乙醛水溶液等[330]。

8.5 其他反应（α-H 的卤代和氧化反应）

1,4-二氧六环和水的混合物常被用作一步转化醛和酮到 α-二羰基化合物的反应溶剂，转化试剂是 H_2SeO_3（反应式 8.117)[331]。在二氧化硒作用下，在水/乙酸中，羰基化合物的脱氢反应生成 α,β-不饱和羰基化合物[332]。用水作反应介质，经碘化钠、过氧化氢和酸处理，酮能被转化为 α-碘代酮[333]。令人感兴趣的是，从二级醇出发经过无金属参与的串联氧化-碘代反应也能得到 α-碘代酮。



(8.117)

质子酸和 Lewis 酸能活化羰基以利于水介质中亲核试剂的加成反应。Prins 反应、与炔烃的反应、Friedel-Crafts 类型的反应已在相关的章节中详细论述。

参 考 文 献

1. Kukolev, V. P., Balyushina, N. A., Chukhadzhyan, G. A., *Arm. Khim. Zh.* **1982**, *35*, 688.
2. Joo, F., Benyei, A., *J. Organomet. Chem.* **1989**, *363*, C19.
3. Joo, F., Toth, Z., Beck, M. T., *Inorg. Chim. Acta* **1977**, *25*, L61.
4. Grosselin, J. M., Mercier, C., *J. Mol. Catal.* **1990**, *63*, L25.
5. Fache, E., Senocq, F., Santini, C., Basset, J. M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1776.
6. Darensbourg, D. J., Joo, F., Kannisto, M., Katho, A., Reibenspies, J. H., Daigle, D. J., *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 200.
7. Darensbourg, D. J., Joo, F., Kannisto, M., Katho, A., Reibenspies, J. H., *Organometallics* **1992**, *11*, 1990; Benyei, A., Joo, F., *J. Mol. Catal.* **1990**, *58*, 151.
8. Rhyoo, H. Y., Park, H.-J., Suh, W. H., Chung, Y. K., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 269.
9. Schlatter, A., Kundu, M. K., Woggon, W.-D., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6731.
10. Lamaty, G., Riviere, M. H., Roque, J. P., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1983**, 33.
11. Boyer, B., Betzer, J. F., Lamaty, G., Leydet, A., Roque, J. P., *New J. Chem.* **1995**, *19*, 807.
12. Kondo, S., Nakanishi, M., Yamane, K., Miyagawa, K., Tsuda, K., *J. Macromol. Sci. Chem.* **1990**, *A*27, 391.
13. Luo, H.-M., Li, Y.-Q., *Chin. J. Chem.* **2005**, *23*, 345.
14. Bordoloi, M., *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1681.
15. Singh, A. K., Bakshi, R. K., Corey, E. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6187; Hasegawa, E., Curran, D. P., *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5008; Talukdar, S., Fang, J.-M., *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 330.
16. Krapcho, A. P., Seidman, D. A., *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 179; Singh, J., Kad, G. L., Sharma, M., Dhillon, R. S., *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 2253.
17. Oller-Lopez, J. L., Campana, A. G., Cuerva, J. M., Oltra, J. E., *Synthesis* **2005**, 2619.
18. Desai, D. G., Swami, S. S., Nandurdikar, R. S., *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 931.
19. Swami, S. S., Desai, D. G., Bhosale, D. G., *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 3097.
20. Kuo, L. Y., Weakley, T. J. R., Awana, K., Hsia, C., *Organometallics* **2001**, *20*, 4969.
21. Baruah, R. N., *Ind. J. Chem. Sect. B*: **1994**, 33*B*, 1823.
22. Wang, W., Shi, L., Huang, Y., *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 182.

23. Satagopan, V., Chandalia, S. B., *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1217.
24. Petrier, C., Luche, J. L., *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2347; Baruah, R. N., *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5417.
25. Bhar, S., Guha, S., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3775.
26. Wiemann, J., *Compt. Rend.* **1945**, *220*, 606; Kapron, J., Wiemann, J., *Bull. Soc. Chim.* **1945**, *12*, 945.
27. Kamiura, K., Wada, M., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9059.
28. Petragnani, N., Comasseto, J. V., *Synthesis* **1986**, 1.
29. Boyer, S. K., Bach, J., McKenna, J., Jagdmann, E. Jr., *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3408.
30. Libot, C., Pletcher, D., *Electrochem. Commun.* **2000**, *2*, 141; Reishakhrit, L. S., Argova, T. B., Ivanova, E. A., *Khim.* **1987**, 110.
31. Bryson, T. A., Jennings, J. M., Gibson, J. M., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3523.
32. Mizugaki, T., Ebitani, K., Kaneda, K., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3005.
33. Biscoe, M. R., Breslow, R., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12718.
34. Groger, H., Hummel, W., Rollmann, C., Chamouleau, F., Husken, H., Werner, H., Wunderlich, C., Abokitse, K., Drauz, K., Buchholz, S., *Tetrahedron* **2004**, *60*, 633.
35. Doiuchi, T., Minoura, Y., *Isr. J. Chem.* **1977**, *15*, 84.
36. Yadav, A. K., Singh, A., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 587.
37. Reddy, M. A., Bhanumathi, N., Rao, K. R., *Chem. Commun.* **2001**, 1974.
38. Schmitzer, A. R., Franceschi, S., Perez, E., Rico-Lattes, I., Lattes, A., Thion, L., Erard, M., Vidal, C., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5956.
39. Rico-Lattes, I., Schmitzer, A., Perez, E., Lattes, A., *Chirality* **2001**, *13*, 24.
40. Sato, S., Sakamoto, T., Miyazawa, E., Kikugawa, Y., *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7899.
41. Gross, T., Seayad, A. M., Ahmad, M., Beller, M., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2055.
42. Ishimoto, K., Mitoma, Y., Nagashima, S., Tashiro, H., Prakash, G. K. S., Olah, G. A., Tashiro, M., *Chem. Commun.* **2003**, 514.
43. Chaubey, G. S., Das, S., Mahanti, M. K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 2215.
44. Venturello, C., Gambaro, M., *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5924.
45. Biella, S., Prati, L., Rossi, M., *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *197*, 207.
46. Tanaka, M., Hirokane, Y., *J. Biosci. Bioeng.* **2000**, *90*, 341.
47. Meziane, S., Lanteri, P., Longeray, R., Arnaud, C., *Compt. Rend. l'Acad. Sci. Serie IIc: Chim.* **1998**, *1*, 91.
48. Pande, C. S., Gupta, N., *Monat. Chem.* **1995**, *126*, 647.

49. Corma, A., Fornes, V., Iborra, S., Mifsud, M., Renz, M., *J. Cat.* **2004**, *221*, 67.
50. For a recent review on the reaction of α-hydroxy hydroperoxide, see: Ganeshpure, P. A., Adam, W., *Synthesis* **1996**, 179.
51. Minisci, F., *Gazz. Chim. Ital.* **1959**, *89*, 1910.
52. Peters, W., *Ber.* **1905**, *38*, 2567.
53. Shishido, K., Takeda,Y., Kinugawa, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 538; Shishido, K., Kozima, S., Hanada, T., *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 99; Shishido, K., Kozima, S., *J. Organomet. Chem.* **1968**, *11*, 503.
54. Nosek, J., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1964**, *29*, 597.
55. Killinger, T. A., Boughton, N. A., Runge, T. A., Wolinsky, J., *J. Organomet. Chem.* **1977**, *124*, 131.
56. Petrier, C., Luche, J. L., *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 910.
57. Einhorn, C., Luche, J. L., *J. Organomet. Chem.* **1987**, *322*, 177; Petrier, C., Einhorn, J., Luche, J. L., *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1449.
58. Mattes, H., Benezra, C., *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5697; Zhou, J. Y., Lu, G. D., Wu, S. H., *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 481.
59. Wilson, S. R., Guazzaroni, M. E., *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3087.
60. Kunz, T., Reißig, H. U., *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 891.
61. Chan, T.-H., Li, C.-J., *Organometallics* **1990**, *9*, 2649.
62. Li, C.-J., Chan, T.-H., *Organometallics* **1991**, *10*, 2548.
63. Trost, B. M., King, S. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 408.
64. Oda, Y., Matsuo, S., Saito, K., *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 97.
65. Cripps, H. N., Kiefer, E. F., *Org. Syn.* **1962**, *42*, 12.
66. Durant, A., Delplancke, J. L., Winand, R., Reisse, J., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4257.
67. Marton, D., Stivanello, D., Tagliavini, G., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2731.
68. Sjoholm, R., Rairama, R., Ahonen, M., *Chem. Commun.* **1994**, 1217.
69. Ahonen, M., Sjöholm, R., *Chem. Lett.* **1995**, 341.
70. Hanessian, S., Park, H., Yang, R. Y., *Synlett.* **1997**, 351; Hanessian, S., Park, H., Yang, R. Y., *Synlett.* **1997**, 353.
71. Zha, Z., Xie, Z., Zhou, C., Chang, M., Wang, Z., *New J. Chem.* **2003**, *27*, 1297.
72. Archibald, S. C., Hoffmann, R. W., *Chemtracts-Organic Chemistry*, **1993**, *6*, 194.
73. Marquez, F., Montoro, R., Llebaria, A., Lago, E., Molins, E., Delgado, A., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 308.
74. Nokami, J., Otera, J., Sudo, T., Okawara, R., *Organometallics* **1983**, *2*, 191.
75. Nokami, J., Wakabayashi, S., Okawara, R., *Chem. Lett.* **1984**, 869.

76. Zhou, J. Y., Chen, Z. G., Wu, S. H., *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1994**, 2783.
77. Uneyama, K., Kamaki, N., Moriya, A., Torii, S., *J. Org. Chem.* **1985,** *50*, 5396.
78. Wu, S. H., Huang, B. Z., Zhu, T. M., Yiao, D. Z., Chu, Y. L., *Act. Chim. Sinica.* **1990,** *48*, 372; *ibid*, **1987,** *45*, 1135.
79. Uneyama, K., Matsuda, H., Torii, S., *Tetrahedron Lett.* **1984,** *25*, 6017.
80. Mandai, T., Nokami, J., Yano, T., Yoshinaga, Y., Otera, J. *J. Org. Chem.* **1984,** *49*, 172.
81. Chan, T.-H., Yang, Y., Li, C.-J., *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4452.
82. Petrier, C., Luche, J. L., *J. Org. Chem.* **1985,** *50*, 910; Petrier, C., Einhorn, J., Luche, J. L., *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1449.
83. Einhorn, C., Luche, J. L., *J. Organomet. Chem.* **1987,** *322*, 177.
84. Masuyama, Y., Takahara, J. P., Kurusu, Y., *Tetrahedron Lett.* **1989,** *30*, 3437; Masuyama, Y., Nimura, Y., Kurusu, Y., *Tetrahedron Lett.* **1991,** *32*, 225.
85. Safi, M., Sinou, D., *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2025.
86. Boaretto, A., Marton, D., Tagliavini, G., Gambaro, A., *J. Organomet. Chem.* **1985,** *286*, 9.
87. Boaretto, A., Marton, D., Tagliavini, G., *J. Organomet. Chem.* **1985,** *297*, 149.
88. Furlani, D., Marton, D., Tagliavini, G., Zordan, M., *J. Organomet. Chem.* **1988,** *341*, 345.
89. Hachiya, I., Kobayashi, S., *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6958; Kobayashi, S., Wakabayashi, T., Oyamada, H., *Chem. Lett.* **1997**, 831; McCluskey, A., *Green Chemistry.* **1999**, *1*, 167.
90. Zha, Z., Wang, Y., Yang, G., Zhang, L., Wang, Z., *Green Chemistry* **2002**, *4*, 578.
91. Wang, Z., Zha, Z., Zhou, C., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1683.
92. Kumaraswamy, S., Nagabrahmanandachari, S., Kumara Swamy, K. C., *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 729.
93. Yanagisawa, A., Morodome, M., Nakashima, H., Yamamoto, H., *Synlett.* **1997**, 1309.
94. Marshall, R. L., Muderawan, I. W., Young, D. J., *J. Chem. Soc. Perkin 2*, **2000**, 957.
95. Shibata, I., Yoshimura, N., Yabu, M., Baba, A., *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3207.
96. Manabe, K., Mori, Y., Wakabayashi, T., Nagayama, S., Kobayashi, S., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7202.
97. Nagayama, S., Kobayashi, S., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 567.

98. Masuyama, Y., Kishida, M., Kurusu, Y., *Chem. Commun.* **1995**, 1405; Ito, A., Kishida, M., Kurusu, Y., Masuyama, Y., *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 494.
99. Kundu, A., Prabhakar, S., Vairamani, M., Roy, S., *Organometallics* **1997**, *16*, 4796; Tan, X.-H., Shen, B., Liu, L., Guo, Q.-X., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9373; Debroy, P., Roy, S., *J. Organomet. Chem.* **2003**, *675*, 105.
100. Okano, T., Kiji, J., Doi, T., *Chem. Lett.* **1998**, 5.
101. Tan, X.-H., Shen, B., Deng, W., Zhao, H., Liu, L., Guo, Q. X., *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1833.
102. Carde, L., Llebaria, A., Delgado, A., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3299.
103. Samoshin, V. V., Gremyachinskiy, D. E., Smith, L. L., Bliznets, I. V., Gross, P. H., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6329; Gremyachinskiy, D. E., Smith, L. L., Gross, P. H., Samoshin, V. V., *Green Chemistry* **2002**, *4*, 317.
104. Wang, J., Yuan, G., Dong, C.-Q., *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 286.
105. Chang, H.-M., Cheng, C.-H., *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3439.
106. Schmid, W., Whitesides, G. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6674.
107. Li, C.-J., *Ph. D. Thesis*, McGill University, 1992.
108. Li, C.-J., Chan, T.-H., *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7017.
109. Araki, S., Jin, S. J., Idou, Y., Butsugan, Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 1736.
110. Kim, E., Gordon, D. M., Schmid, W., Whitesides, G. M., *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5500.
111. Li, C.-J., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 517.
112. Chen, D. L., Li, C.-J., *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 295.
113. Marshall, J. A., Hinkle, K. W., *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1920.
114. Yi, X.H., Meng, Y., Li, C.-J., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4731.
115. Chan, T.-H., Li, C.-J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 747.
116. Chan, T.-H., Li, C.-J., *203rd National Meeting of the American Chemical Society*, San Francisco, CA, April 1992, Abstract ORGN435.
117. Dondoni, A., Merino, P., Orduna, J., *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3247.
118. Gordon, D. M., Whitesides, G. M., *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7937; Casiraghi, G., Rassu, G., *Chemtracts: Organic Chemistry* **1993**, *6*, 336.
119. Gao, J., Haerter, R., Gordon, D. M., Whitesides, G. M., *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3714.
120. Binder, W. H., Prenner, R. H., Schmid, W., *Tetrahedron* **1994**, *50*, 749.
121. Prenner, R. H., Binder, W. H., Schmid, W., *Libigs Ann. Chem.*, **1994**, 73.
122. Chan, T.-H., Li, C.-J., Lee, M.-C., Wei, Z.-Y., *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 1181.

123. Chan, T.-H., Lee, M.-C., *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4228.
124. Chan, T.-H., Xin, Y.-C., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1996**, 905; Chan, T.-H., Xin, Y.-C., Von Itzstein, M., *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3500; Gao, J., Martichonok, V., Whitesides, G. M., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9538.
125. Wang, R., Lim, C. M., Tan, C. H., Lim, B. K., Sim, K. Y., Loh, T. P., *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1825.
126. Li, C.-J., Lu, Y.-Q., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2721.
127. Li, C.-J., Lu, Y.-Q., *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 471.
128. Yang, Z. Y., Burton, D. J., *J. Org. Chem.* **1991,** *56*, 1037.
129. Li, C.-J., Chen, D.-L., Lu, Y.-Q., Haberman, J. X., Mague, J. T., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4216; Li, C.-J., Chen, D.-L., Lu, Y.-Q., Haberman, J. X., Mague, J. T., *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2347.
130. Li, C.-J., Chen, D.-L., *Synlett.* **1999**, 735.
131. Haberman, J. X., Li, C.-J., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4735.
132. Loh, T.-P., Cao, G.-Q., Pei, J., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1453.
133. Orjala, J., Nagle, G. D., Hsu, L. V., Gerwick, W. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8281.
134. Loh, T.-P., Cao, G. Q., Pei, J., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1457; Loh, T.-P., Song, H.-Y., *Synlett* **2002**, 2119.
135. Loh, T. P., Li, X. R., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1929.
136. Loh, T. P., Wang, R. B., Sim, K. Y., *Main Group Met. Chem.* **1997**, *20*, 237.
137. Bryan, V. J., Chan, T.-H., *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5341.
138. Hao, J., Aiguade, J., Forsyth, C. J., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 821.
139. Chan, T.-H., Isaac, M., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8957.
140. Chan, T.-H., Li, C.-J., *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 2726.
141. Waldmann, H., *Synlett.* **1990**, 627.
142. Cram, D. J., Kopecky, K. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2748; Reetz, M. T., *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1984**, *23*, 556; Midland, M. M., Koops, R. W., *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5058.
143. Paquette, L. A., in *Green Chemistry: Frontiers in Benign Chemical Syntheses and Processes*, eds. Anastas, P. A., Williamson, T. C., Oxford University Press, **1998;** Isaac, M. B., Chan, T.-H., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8957; Chan, T.-H., Li, C.-J., *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 2726; Paquette, L., Mitzel, T. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1931.
144. Loh, T.-P., Li, X.-R., *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1893; Loh, T.-P., Li, X.-R., *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5611.
145. Alcaide, B., Almendros, P., Salgado, N. R., *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3310; Alcaide, B., Almendros, P., Aragoncillo, C., Rodriguez-Acebes, R., *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5208.

146. Yadav, J. S., Reddy, B. V. S., Reddy, G. S., Kiran, K., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2695.
147. Mendez-Andino, J., Paquette, L. A., *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1263.
148. Bernardelli, P., Moradei, O. M., Friedrich, D., Yang, J., Gallou, F., Dyck, B. P., Doskotch, R. W., Lange, T., Paquette, L. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9021.
149. Lee, J. E., Cha, J. H., Pae, A. N., Choi, K. I., Koh, H. Y., Kim, Y., Cho, Y. S., *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 4299.
150. Cha, J. H., Pae, A. N., Choi, K. I., Cho, Y. S., Koh, H. Y., Lee, E., *J. Chem. Soc., Perkin 1*, **2001**, 2079.
151. Canac, Y., Levoirier, E., Lubineau, A., *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3206; Lubineau, A., Canac, Y., Le Goff, N., *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 319.
152. Shin, J. A., Choi, K. I., Pae, A. N., Koh, H. Y., Kang, H.-Y., Cho, Y. S., *J. Chem. Soc. Perkin 1*, **2001**, 946.
153. Loh, T.-P., Tan, K.-T., Yang, J.-Y., Xiang, C.-L., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8701.
154. Loh, T.-P., Tan, K.-T., Hu, Q.-Y., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8705; Tan, K.-T., Chng, S.-S., Cheng, H.-S., Loh, T.-P., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2958.
155. Cho, Y. S., Kang, K. H., Cha, J. H., Choi, K. I., Pae, A. N., Koh, H. Y., Chang, M. H., *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2002**, *23*, 1285.
156. Alcaide, B., Almendros, P., Aragoncillo, C., Rodriguez-Acebes, R., *Synthesis* **2003**, 1163.
157. HideståI, O., Ding, R., Almesåker, A., Lindström, U. M., *Green Chemistry* **2005**, *7*, 259.
158. Jang, T.-S., Keum, G., Kang, S. B., Chung, B. Y., Kim, Y., *Synthesis* **2003**, 775.
159. Huang, J.-M., Xu, K.-C., Loh, T.-P., *Synthesis* **2003**, 755.
160. Chung, W. J., Higashiya, S., Oba, Y., Welch, J. T., *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10031.
161. Loh, T.-P., Yin, Z., Song, H.-Y., Tan, K.-L., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 911.
162. Song, J., Hua, Z.-H., Qi, S., Ji, S.-J., Loh, T.-P., *Synlett* **2004**, 829.
163. Chan, T. H., Yang, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3228.
164. Gajewski, J. J., Bocian, W., Brichford, N. L., Henderson, J. L., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4236; Lucas, P., Gajewski, J. J., Chan, T. H., *Canad. J. Anal. Sci. Spectr.* **2003**, *48*, 1.
165. Thadani, A. N., Batey, R. A., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3827.
166. Thadani, A. N., Batey, R. A., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8051.
167. Ishihara, K., Hanaki, N., Funahashi, M., Miyata, M., Yamamoto, H., *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1995**, *68*, 1721.

168. Wang, M.-W., Chen, Y.-J., Liu, L., Wang, D., Liu, X.-L., *J. Chem. Res., Synop.* **2000**, 80.
169. Aoyama, N., Hamada, T., Manabe, K., Kobayashi, S., *Chem. Commun.* **2003**, 676.
170. Wang, Z., Yuan, S., Li, C.-J., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5097.
171. Tsuji, T., Usugi, S.-I., Yorimitsu, H., Shinokubo, H., Matsubara, S., Oshima, K., *Chem. Lett.* **2002**, 2.
172. Li, C.-J., Zhang, W.-C., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9102; Zhang, W.-C., Li, C.-J., *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3230.
173. Fukuma, T., Lock, S., Miyoshi, N., Wada, M., *Chem. Lett.* **2002**, 376.
174. Khan, R. H., Prasada Rao, T. S. R., *J. Chem. Res., Synop.* **1998**, 202.
175. Akiyama, T., Iwai, J., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 853.
176. Zhou, J.-Y., Jia, Y., Sun, G.-F., Wu, S.-H., *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1899.
177. Kobayashi, S., Aoyama, N., Manabe, K., *Synlett* **2002**, 483.
178. Li, C.-J., Meng, Y., Yi, X.-H., Ma, J., Chan, T.-H., *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8632.
179. Li, L.-H., Chan, T.-H., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5009; Li, L.-H., Chan, T.-H., *Cdn. J. Chem.* **2001**, *79*, 1536.
180. Wada, M., Ohki, H., Akiba, K. Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 1738; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 708; Fukuma, T., Lock, S., Miyoshi, N., Wada, M., *Chem. Lett.* **2002**, 376.
181. Wada, M., Fukuma, T., Morioka, M., Takahashi, T., Miyoshi, N., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8045.
182. Smith, K., Lock, S., El-Hiti, G. A., Wada, M., Miyoshi, N., *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 935.
183. Matsumura, N., Doi, T., Mishima, K., Kitagawa, Y., Okumura, Y., Mizuno, K., *ITE Lett. Batter., New Technol. Med.* **2003**, *4*, 473.
184. Katritzky, A. R., Shobana, N., Harris, P. A., *Organometallics* **1992,** *11*, 1381.
185. Minato, M., Tsuji, J., *Chem. Lett.* **1988**, 2049.
186. Chan, T.-H., Yang, Y., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3863.,
187. Chan, T.-C., Lau, C.-P., Chan, T.-H., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4189.
188. Fornasier, R., Marcuzzi, F., Piva, M., Tonellato, U., *Gazz. Chim. Ital.* **1996**, *126*, 633; Fornasier, R., Marcuzzi, F., Marton, D., *Main Gr. Met. Chem.* **1998**, *21*, 65; Abele, E., Lukevics, E., *Latv. Kim. Zur.* **1998**, 73.
189. Loh, T.-P., Zhou, J.-R., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5261.
190. Cunningham, A., Woodward, S., *Synlett* **2002**, 43.
191. Kobayashi, S., Aoyama, N., Manabe, K., *Chirality* **2003**, *15*, 124.

192. Singh, S., Kumar, S., Chimni, S. S., *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2679.
193. Wu, S. H., Huang, B. Z., Gao, X., *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1279.
194. Boaretto, A., Marton, D., Tagliavini, G., Gambaro, A., *J. Organomet. Chem.* **1985**, *286*, 9.
195. Boaretto, A., Marton, D., Tagliavini, G., *J. Organomet. Chem.* **1985**, *297*, 149.
196. Furlani, D., Marton, D., Tagliavini, G., Zordan, M., *J. Organomet. Chem.* **1988**, *341*, 345.
197. Hachiya, I., Kobayashi, S., *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6958.
198. Houllemare, D., Outurquin, F., Paulmier, C., *J. Chem. Soc. Perkin 1*, **1997**, 1629.
199. Chattopadhyay, A., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6104; Keltjens, R., Bieber, L. W., da Silva, M. F., da Costa, R. C., Silva, L. O. S., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3655; Vadivel, S. K., de Gelder, R., Klunder, A. J. H., Zwanenburg, B., *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1749.
200. Chattopadhyay, A., Dhotare, B., *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2715.
201. Isaac, M. B., Chan, T.-H., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1003.
202. Mitzel, T. M., Palomo, C., Jendza, K., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 136.
203. Yi, X.-H., Meng, Y., Hua, X.-G., Li, C.-J., *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7472.
204. Yi, X.-H., Meng, Y., Li, C.-J., *Chem. Commun.* **1998**, 449; Hua, X.-G., Li, C.-J., *Main Gr. Met. Chem.* **1999**, *22*, 533; Hua, X.-G., Mague, J. T., Li, C.-J., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6837; Mague, J. T., Hua, X.-G., Li, C.-J., *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1998**, *C54*, 1934.
205. Fang, X. P., Anderson, J. E., Chang, C. J., Fanwick, P. E., McLaughlin, J. L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 1655.
206. Cho, Y. S., Lee, J. E., Pae, A. N., Choi, K. I., Koh, H. Y., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1725.
207. Kwon, J. S., Pae, A. N., Choi, K. I., Koh, H. Y., Kim, Y., Cho, Y. S., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1957.
208. Alcaide, B., Almendros, P., Aragoncillo, C., Rodriguez-Acebes, R., *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5208; Alcaide B., Almendros P., Aragoncillo C., *Chemistry* **2002**, *8*, 1719; *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1719; Alcaide, B., Almendros, P., Aragoncillo, C., Rodriguez-Acebes, R., *Synthesis* **2003**, 1163.
209. Miao, W., Chung, L.-W., Wu, Y.-D., Chan, T.-H., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13326.
210. Marshall, J. A., Chobanian, H. R., *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8357.
211. Lu, W., Ma, J., Yang, Y., Chan, T.-H., *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3469.
212. Miao, W., Chan, T.-H., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2412.

213. Yang, Y., Chan, T. H., *J. Am. Chem. Soc.***2000**, *122*, 402.
214. Bieber, L. W., Storch, E. C., Malvestiti, I., da Sila, M. F., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9393.
215. Zha, Z.-G., Xie, Z., Zhou, C.-L., Wang, Z.-Y., Wang, Y.-S., *Chin. J. Chem.* **2002**, *20*, 1477.
216. Sakai, M., Ueda, M., Miyaura, N., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3279.
217. Ueda, M., Miyaura, N., *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4450.
218. Li, C.-J., Meng, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *120*, 9538; Huang, T. S., Venkatraman, S., Nguyen, T., Meng Y., Kort, D., Ding, R. Wang, D., Li, C.-J., *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 1315.
219. Huang, T., Meng, Y., Venkatraman, S., Wang, D., Li, C.-J., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7451.
220. Murata, M., Shimazaki, R., Ishikura, M., Watanabe, S., Masuda, Y., *Synthesis* **2002**, 717.
221. Takai, K., Morita, R., Sakamoto, S., *Synlett.* **2001**, *10*, 1614.
222. Ding, R., Ge, C. S., Chen, Y. J., Wang, D., Li, C.-J., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7789.
223. Viswanathan, G. S., Li, C.-J., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1613.
224. Engstrom, G., Morelli, M., Palomo, C., Mitzel, T., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5967.
225. Keh, C. C. K., Wei, C., Li, C.-J., *J. Am. Chem. Soc.***2003**, *125*, 4062.
226. Chan, T.-H., Li, C.-J., Wei, Z.-Y., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 505.
227. Zhou, J. Y., Jia, Y., Sha, Q. Y., Wu, S. H., *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 769.
228. Chan, T.-H., Li, C.-J., Lee, M.-C., Wei, Z.-Y., *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 1181.
229. Shen, Z., Zhang, J., Zou, H., Yang, M., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2733.
230. Xu, X. L., Lu, P., Zhang, Y. M., *Chin. Chem. Lett.* **1999**, *10*, 729.
231. Chattopadhyay, A., Salaskar, A., *Synthesis* **2000**, 561.
232. Lee, Y. J., Chan, T.-H., *Can. J. Chem.* **2003**, *81*, 1406.
233. Bieber, L. W., Malvestiti, I., Storch, E. C., *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9061.
234. Yi, X.-H., Meng, Y., Li, C.-J., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4731.
235. Areias, M. C. C., Bieber, L. W., Navarro, M., Diniz, F. B., *J. Electroanal. Chem.* **2003**, *558*, 125.
236. Chung, W. J., Higashiya, S., Welch, J. T., *J. Flu. Chem.* **2001**, *112*, 343.
237. For a recent example, see: Ben Ayed, T., Amri, H., *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 3813.
238. For an excellent review on classical Aldol reactions, see: Nielsen, A. T., Houlihan, W. J., *Org. React.* **1968**, *16*, 1.

239. Grignard, V., Dubien, M., *Ann. Chim. (Paris)*, **1924**, *[10]2*, 282.
240. Ballini, R., Bosica, G., *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 425.
241. Bowden, K., Brownhill, A., *J. Chem. Soc. Perkin 2* **1997**, 997.
242. De Santis, B., Iamiceli, A. L., Marini Bettolo, R., Migneco, L. M., Scarpelli, R., Cerichelli, G., Fabrizi, G., Lamba, D., *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 2375.
243. Peseke, K., Aldinger, S., Reinke, H., *Liebigs Annal.* **1996**, 953.
244. Ben Ayed, T., Amri, H., *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 3813.
245. Buonora, P. T., Rosauer, K. G., Dai, L., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4009.
246. Dewa, T., Saiki, T., Aoyama, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 502.
247. Darbre, T., Machuqueiro, M., *Chem. Commun.* **2003**, 1090.
248. For recent reviews, see: Machajewski, T. D., Wong, C.-H., Lerner, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1352; Fessner, W.-D., Helaine, V., *Curr. Opin. Biotechnol.* **2001**, *12*, 574; Breuer, M., Hauer, B., *Curr. Opin. Biotechnol.* **2003**, *14*, 570.
249. Sanchez-Moreno, I., Garcia-Garcia, J. F., Bastida, A., Garcia-Junceda, E., *Chem. Commun.* **2004**, 1634.
250. Flanagan, M. E., Jacobsen, J. R., Sweet, E., Schultz, P. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6078.
251. List, B., Pojarliev, P., Biller, W. T., Martin, H. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827, Trost, B. M., Ito, H., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12003.
252. Sakthivel, K., Notz, W., Bui, T., Barbas, C. F. III, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260.
253. Dickerson, T. J., Janda, K. D., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3220.
254. Cordova, A., Notz, W., Barbas C. F. III, *Chem. Commun.* **2002**, 3024.
255. Peng, Y.-Y., Ding, Q.-P., Li, Z., Wang, P. G., Cheng, J.-P., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3871.
256. Cravotto, G., Demetri, A., Nano, G. M., Palmisano, G., Penoni, A., Tagliapietra, S., *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4438.
257. Li, C.-J., Wang, D., Chen, D.-L., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12867.
258. Wang, M., Li, C.-J., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3589.
259. Wang, M., Yang, X.-F., Li, C.-J., *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 998.
260. Inoue, K., Ishida, T., Shibata, I., Baba, A., *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 283.
261. Mori, Y., Kobayashi, J., Manabe, K., Kobayashi, S., *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8263.
262. Fringuelli, F., Pani, G., Piermatti, O., Pizzo, F., *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11499.
263. Bingham, S. J., Tyman, J. H. P., Malik, K. M. A., Hibbs, D. E., Hursthouse, M. B., *J. Chem. Res. Synop.* **1998**, *546*.

264. Lubineau, A., *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2142; Lubineau, A., Meyer, E., *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6065.

265. Kobayashi, S., Hachiya, I., *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1625; Hachiya, I., Kobayashi, S., *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6958; Kobayashi, S., Sugiura, M., Kitagawa, H., Lam, W. W. L., *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2227.

266. Kobayashi, S., Hachiya, I., *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3590; For a review on lanthanides catalyzed organic reactions in aqueous medium, see: Kobayashi, S., *Synlett.* **1994**, 689.

267. Kobayashi, S., Nagayama, S., Busujima, T., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8287.

268. Le Roux, C., Ciliberti, L., Laurent-Robert, H., Laporterie, A., Dubac, J., *Synlett* **1998**, 1249.

269. Kobayashi, S., Nagayama, S., Busujima, T., *Chem. Lett.* **1997**, 959.

270. Loh, T.-P., Chua, G.-L., Vittal, J. J., Wong, M.-W., *Chem. Commun.* **1998**, 861; Loh, T.-P., Pei, J., Cao, G.-Q., *Chem. Commun.* **1996**, 1819; Loh, T.-P., Pei, J., Koh, K. S.-V., Cao, G.-Q., Li, X.-R., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3465.

271. Mori, Y., Manabe, K., Kobayashi, S., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2815.

272. Munoz-Muniz, O., Quintanar-Audelo, M., Juaristi, E., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1622.

273. Manabe, K., Mori, Y., Kobayashi, S., *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11203; Manabe, K., Kobayashi, S., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3773; Manabe, K., Kobayashi, S., *Synlett.* **1999**, 547; Kobayashi, S., Wakabayashi, T., Nagayama, S., Oyamada, H., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4559; Kobayashi, S., Wakabayashi, T., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5389.

274. Tian, H.-Y., Chen, Y.-J., Wang, D., Zeng, C.-C., Li, C.-J., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2529; Tian, H.-Y., Chen, Y.-J., Wang, D., Bu, Y.-P., Li, C.-J., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1803; Tian, H.-Y., Li, H.-J., Chen, Y.-J., Wang, D., Li, C.-J., *Ind. Eng. Chem. Res.* **2002**, *41*, 4523; Nishikido, J., Nanbo, M., Yoshida, A., Nakajima, H., Matsumoto, Y., Mikami, K., *Synlett.* **2002**, 1613.

275. Reetz, M. T., Giebel, D., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2498.

276. Sawada, H., Kurachi, J., Maekawa, T., Kawase, T., Oharu, K., Nakagawa, H., Ohira, K., *Polym. J.* **2002**, *34*, 858.

277. Gu, W., Zhou, W.-J., Gin, D. L., *Chem. Mat.* **2001**, *13*, 1949.

278. Nakagawa, T., Fujisawa, H., Mukaiyama, T., *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 696.

279. Miura, K., Nakagawa, T., Hosomi, A., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 536.

280. Loh, T.-P., Li, X.-R., *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10789.

281. Loh, T.-P., Feng, L.-C., Wei, L.-L., *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7309.

282. Graven, A., Grotli, M., Meldal, M., *J. Chem. Soc., Perkin 1*, **2000**, 955.
283. For a review, see: Correa, I. R., Jr., Pilli, R. A., *Quim. Nova* **2003**, *26*, 531; Kobayashi, S., Hamada, T., Nagayama, S., Manabe, K., *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 627.
284. Kobayashi, S., Nagayama, S., Busujima, T., *Chem. Lett.* **1999**, 71; Kobayashi, S., Mori, Y., Nagayama, S., Manabe, K., *Green Chem.* **1999**, *1*, 175; Kobayashi, S., Nagayama, S., Busujima, T., *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8739.
285. Nagayama, S., Kobayashi, S., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11531.
286. Kobayashi, S., Hamada, T., Nagayama, S., Manabe, K., *Org. Lett.* **2001**, *3*, 165.
287. Li, H. J., Tian, H. Y., Chen, Y. J., Wang, D., Li, C. J., *Chem. Commun.* **2002**, 2994.
288. Yamashita, Y., Ishitani, H., Shimizu, H., Kobayashi, S., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3292.
289. Li, H.-J., Tian, H.-Y., Chen, Y.-J., Wang, D., Li, C.-J., *J. Chem. Res., Synop.* **2003**, 153.
290. Ozasa, N., Wadamoto, M., Ishihara, K., Yamamoto, H., *Synlett.* **2003**, 2219.
291. Yang, B.-Y., Chen, X.-M., Deng, G.-J., Zhang, Y.-L., Fan, Q.-H., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3535.
292. Ohkouchi, M., Yamaguchi, M., Yamagishi, T., *Enantimer.* **2000**, *5*, 71.
293. Kobayashi, S., Ueno, M., Suzuki, R., Ishitani, H., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2175.
294. Friedrich, K., in eds. Patai, S., Rappoport, Z., *The Chemistry of Functional Groups, Supplement C,* pt. 2, 1345, Wiley, New York, 1983; Guthrie, J. P., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1688.
295. Taillades, J., Commeyras, A., *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2493.
296. Webber, J. M., in eds. Wolfrom, M. L., Tipson, R. S., *Advances in Carbohydrate Chemistry*, Vol. 17, Academic Press, 1962.
297. Fischer, E., Passmore, F., *Ber.* **1890**, *23*, 2226.
298. Griengl, H., Klempier, N., Pochlauer, P., Schmidt, M., Shi, N., Zabelinskaja-Mackova, A. A., *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14477.
299. Kool, E. T., Breslow, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1596.
300. Breslow, R., Conners, R. V., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6601.
301. Breslow, R. D., *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719.
302. Breslow, R., Kool, E., *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1635; Gao, G., Xiao, R., Yuan, Y., Zhou, C.-H., You, J., Xie, R.-G., *J. Chem. Res., Synop.* **2002**, *6*, 262.
303. Demir, A. S., Sesenoglu, O., Eren, E., Hosrik, B., Pohl, M., Janzen, E., Kolter, D., Feldmann, R., Dunkelmann, P., Muller, M., *Adv. Synth.*

Catal. **2002**, *344*, 96; Demir, A. S., Dunnwald, T., Iding, H., Pohl, M., Muller, M., *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4769.

304. Clerici, A., Porta, O., *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2889.
305. Maerkl, G., Merz, A., *Synthesis*, **1973**, 295; Hwang, J.-J., Lin, R.-L., Shieh, R.-L., Jwo, J.-J., *J. Mol. Cat. A: Chem.* **1999**, *142*, 125.
306. Piechucki, C., *Synthesis*, **1976**, 187; Mikolajczyk, M., Grzejszczak, S., Midura, W., Zatorski, A., *Synthesis*, **1976**, 396.
307. Rambaud, M., de Vecchio, A., Villieras, J., *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 833.
308. Schimitt, M., Bourguignon, J. J., Wermuth, C. G., *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2145.
309. Russell, M. G., Warren, S., *J. Chem. Soc. Perkin 1*, **2000**, *4*, 505; Russell, M. G., Warren, S., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7995.
310. Gijsen, H. J. M., Wong, C. H., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7057.
311. Gartner, Z. J., Kanan, M. W., Liu, D. R., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1796.
312. Sieber, F., Wentworth, P. Jr., Toker, J. D., Wentworth, A. D., Metz, W. A., Reed, N. N., Janda, K. D., *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5188.
313. Martinelli, M. J., Peterson, B. C., Hutchinson, D. R., *Heterocycles* **1993**, *36*, 2087.
314. For recent reviews, see: Kahn, B. E., Rieke, R. D., *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 733; Pons, J. M., Santelli, M., *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4295.
315. Grinder, M. G., *Ann. Chim. Phys.* **1892**, *26*, 369.
316. Clerici, A., Porta, O., *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3872.
317. Barden, M. C., Schwartz, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5484.
318. Delair, P., Luche, J. L., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 398.
319. Zhang, W.-C., Li, C.-J., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1998**, 3131; Zhang, W.-C., Li, C.-J., *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3230; Li, J.-T., Bian, Y.-J., Zang, H.-J., Li, T.-S., *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 547.
320. Li, C.-J., Meng, Y., Yi, X.-H., Ma, J., Chan, T.-H., *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8632; Li, C.-J., Meng, Y., Yi, X.-H., Ma, J., Chan, T.-H., *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7498; Li, J.-T., Bian, Y.-J., Liu, S.-M., Li, T.-S., *Youji Huaxue* **2003**, *23*, 479.
321. Tsukinoki, T., Kawaji, T., Hashimoto, I., Mataka, S., Tashiro, M., *Chem. Lett.* **1997**, 235; Wang, L., Sun, X., Zhang, Y., *J. Chem. Res., Synop.* **1998**, 336; Hekmatshoar, R., Yavari, I., Beheshtiha, Y. S., Heravi, M. M., *Monatsh. Chem.* **2001**, *132*, 689; Yang, J.-H., Li, J.-T., Zhao, J.-L., Li, T.-S., *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 993.
322. Lim, H. J., Keum, G., Nair, V., Ros, S., Jayan, C. N., Rath, N. P., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8967.

323. Wang, L., Zhang, Y., *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11129; Wang, L., Zhang, Y.-M., *Chin. J. Chem.* **1999**, *17*, 550; Wang, L., Zhang, Y., *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11129.
324. Bhar, S., Panja, C., *Green Chem.* **1999**, *1*, 253; Bian, Y.-J., Liu, S.-M., Li, J.-T., Li, T.-S., *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1169.
325. Li, L.-H., Chan, T. H., *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1129.
326. Wang, Z.-Y., Yuan, S.-Z., Zha, Z.-G., Zhang, Z.-D., *Chin. J. Chem.* **2003**, *21*, 1231.
327. Zheng, Y., Bao, W., Zhang, Y., *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 3517.
328. Kang, S. B., Chung, B. Y., Kim, Y., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4367.
329. Meciarova, M., Toma, S., Babiak, P., *Chem. Papers* **2001**, *55*, 302.
330. Miyoshi, N., Takeuchi, S., Ohgo, Y., *Chem. Lett.* **1993**, 2129.
331. Nabjohn, N., *Org. React.* **1976**, *24*, 261.
332. Leonard, N. J., Hay, A. S., Fulmer, R. W., Gash, V. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 439.
333. Barluenga, J., Marco-Arias, M., Gonzalez-Bobes, F., Ballesteros, A., Gonzalez, J. M., *Chem. Commun.* **2004**, 2616.

第 9 章 羧酸及其衍生物

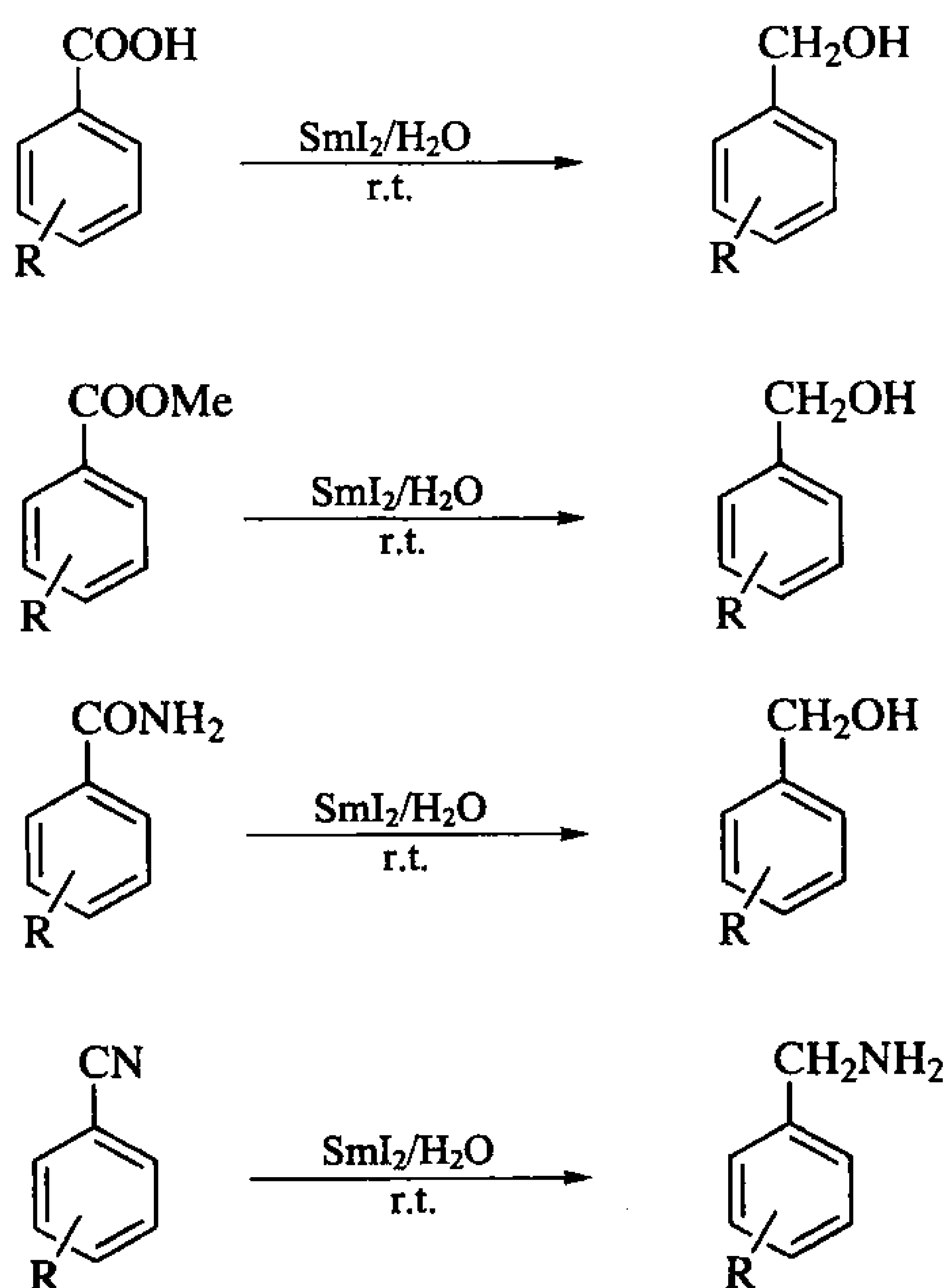
9.1 概　　述

9.1.1 *α*-氢的反应

与醛和酮相似，酸和羧酸衍生物的 α-氢具有酸性，能被碱吸收生成碳负离子，与各种亲电试剂（如卤素、醛和酮、不饱和羰基化合物和亚胺）进行后续反应生成相应的产物。这些反应很多能在水相条件下进行。这已包含在相关的章节中。

9.1.2 还原反应

与醛和酮相比，羧酸及其衍生物进行还原反应的活性较小。尽管如此，在水相反应的条件下仍有可能还原各种酸衍生物。芳香羧酸、酯、酰胺、腈和氯化物（以及酮和硝基化合物）都能在室温下被 SmI_2-H_2O 体系很快地还原成相应的产物，产率良好（图示 9.1）[1]。例如，$PhCO_2H$ 能被还原成 $PhCH_2OH$，产率 89%；$PhCO_2Me$ 还原成 $PhCH_2OH$，产率为 93%；$PhCONH_2$ 还原成 $PhCH_2OH$



图示 9.1

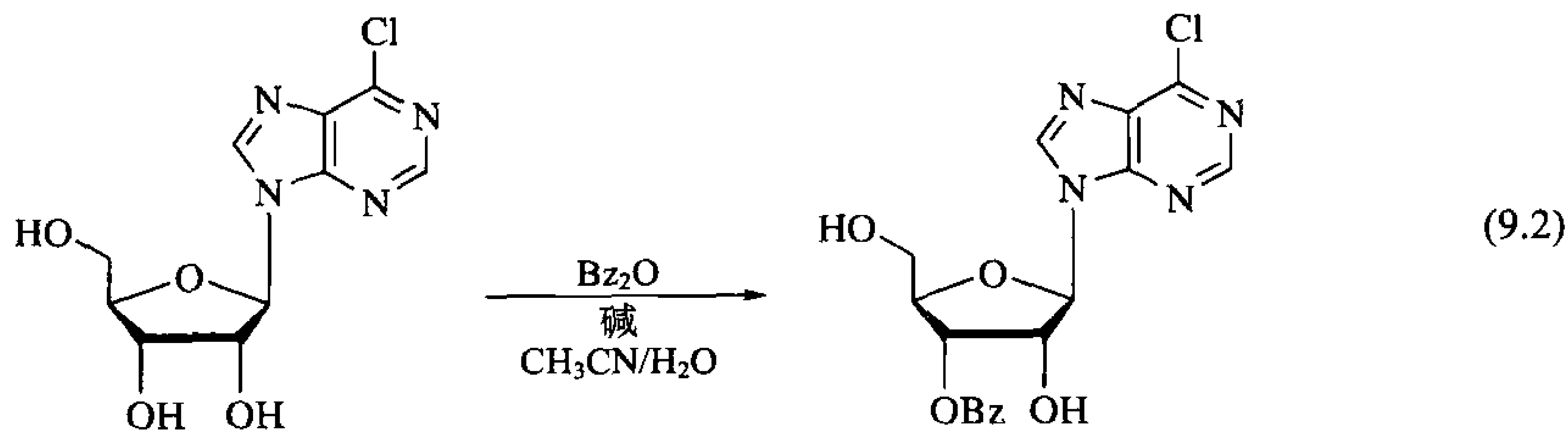
产率为 94%，而 2-MeC_6H_4CN 被还原成 $2\text{-MeC}_6H_4CH_2NH_2$，产率是 94%。

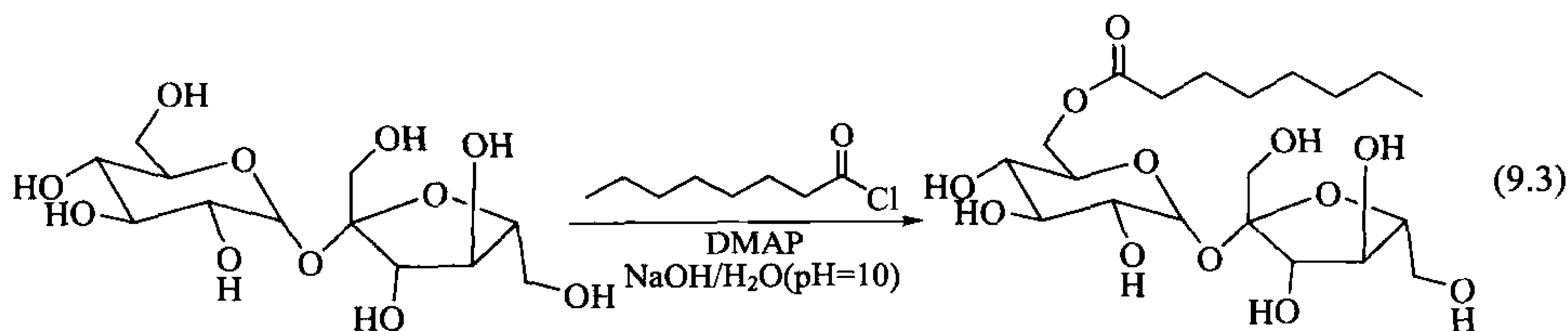
9.2　羧　　酸

9.2.1　酯化/酰胺化反应

最常见的羧酸的反应是与醇和胺分别进行的酯化和酰胺化反应。在自然界中，通过在水介质中酶的作用下发生这类反应，生成原料和产物的平衡混合物。在实验室里，这类反应一般采用乙酰化试剂，在无水有机溶剂中进行。但是，研究表明，这类酯化和酰胺化反应也能在水介质中进行。以笼状多环烯烃与羧酸酐和水的反应为基础，发展了制备酯类化合物的简易方法（反应式 9.1）[2]。混合酸酐导致生成相应的低分子量的羧酸酯。在得到的酯中，乙酸酯有令人愉快的气味，它们能被用作人工合成香料的组分。通过在有碱存在的水溶液中处理苯甲酸酐，能将苯甲酰基引入到 6-氯嘌呤核苷的 3′-羟基基团上（反应式 9.2）[3]。反应被应用于核苷衍生物的合成。在碱性水条件下，十二烷基丁二酸酐与淀粉胶状物的反应给出酯化反应产物[4]。在非连续化的反应器中，以 4-二甲基氨基吡啶为催化剂，采用辛酰氯可进行蔗糖的水相酯化反应（反应式 9.3）[5]。

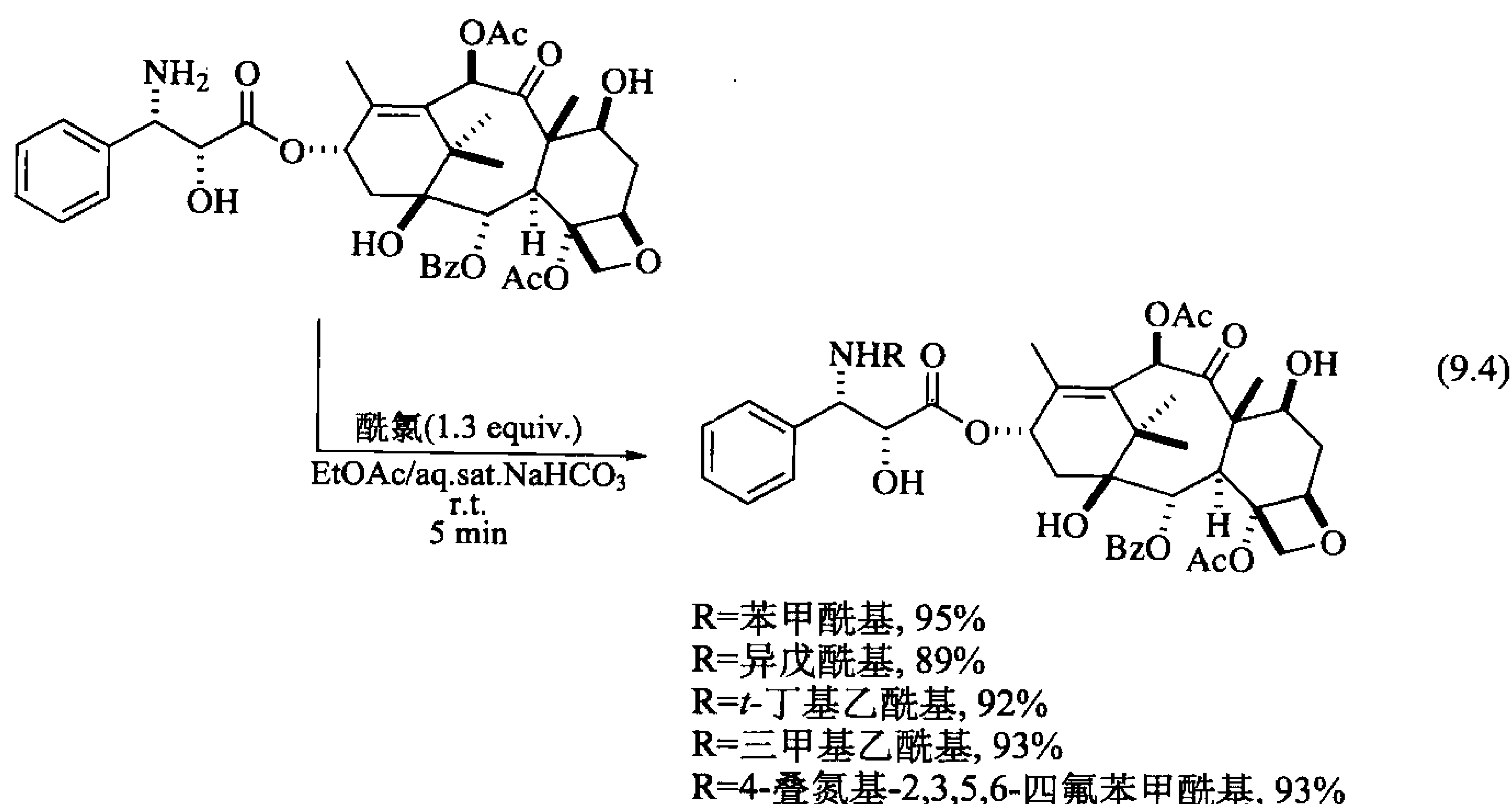
R′C(O)OC(O)R′ / H_2O　→　+ R′COOH　　(9.1)





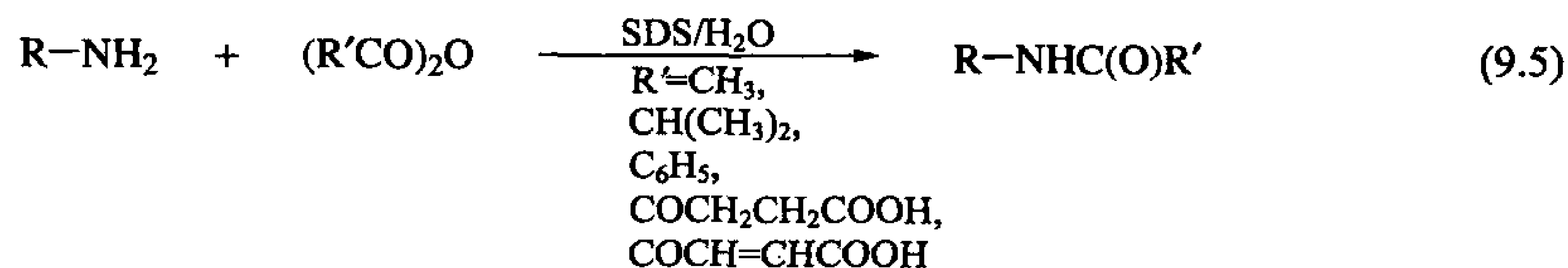
因为胺与乙酰氯的反应比乙酰氯的水解反应快很多，酰化反应通常能在碱性水溶液中进行，这就是著名的 Schotten-Baumann 反应[6]。例如，在 Schotten-Baumann 反应条件下，通过 *N*-去苯甲酰基紫杉醇与多种酰氯反应，已制备了许多 *N*-酰基紫杉醇同系物（反应式 9.4）[7]。在水和亲水的有机溶剂（丙酮、乙腈

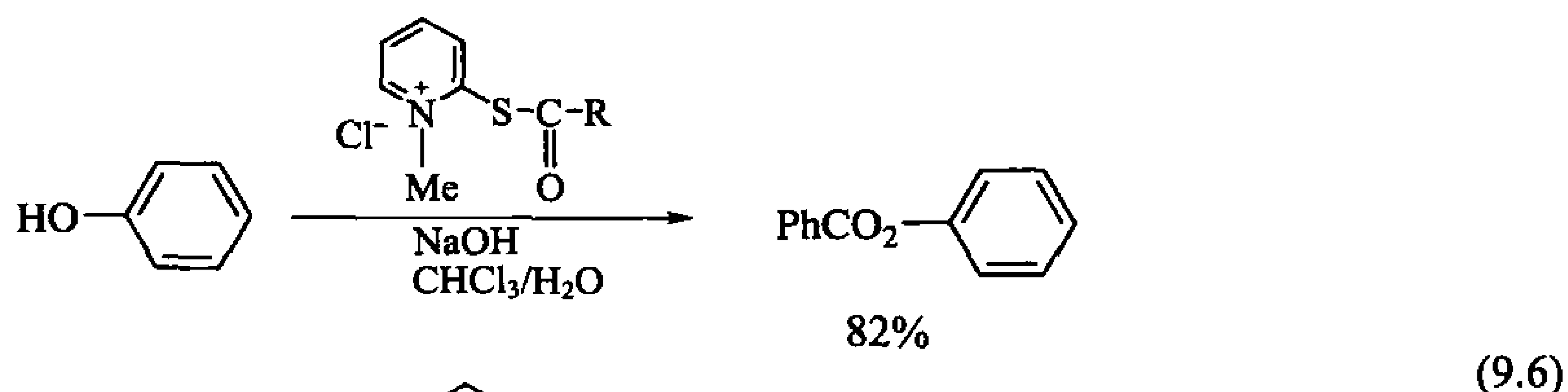
或醇）的混合物中，有碱（如氢氧化钾）存在时，通过中性的氨基酸（如甘氨酸、γ-氨基丁酸和丙氨酸）与饱和或不饱和的脂肪酰卤（如十二酰氯）反应可以高产率地制备高纯的 *N*-长链酰基中性氨基酸，如 *N*-十二酰基-γ-氨基丁酸钾，该化合物常被用作洗涤剂的组分[8]。氨基酸与羧酸酐在两相水介质中的反应能生成酰胺。水的存在有助于通过相分离的方法分离产物以及反应试剂的循环利用[9]。



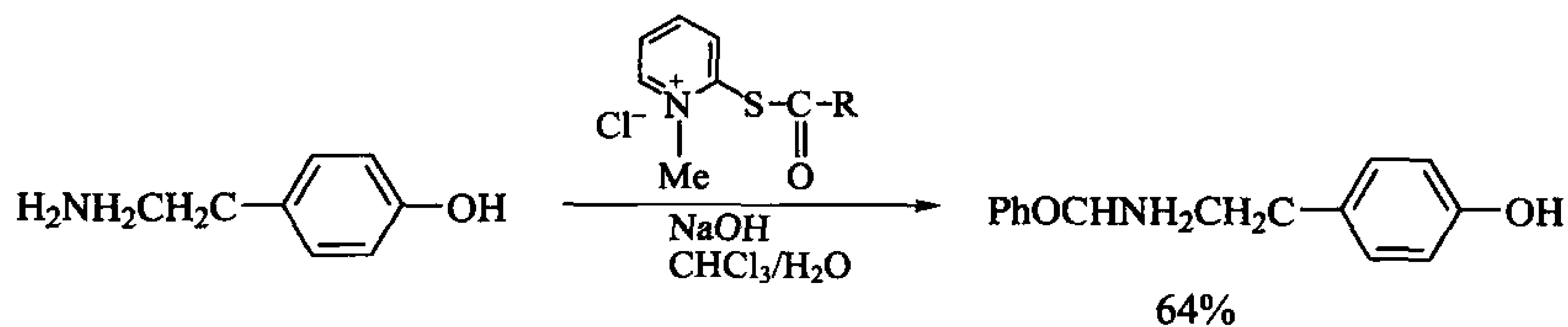
将环状和非环酸酐溶在水介质中，加入表面活性剂如十二烷基硫酸钠（SDS），胺能在中性条件下有效地被酰化（反应式 9.5）[10]。在有酚和硫醇时，环状和非环酸酐能化学选择性地与各种胺反应。反应过程中不必使用酸性或碱性试剂。酰化反应产物被简单地相分离纯化。在水介质中采用 Ac_2O，二胺很容易在室温下被乙酰化，反应产率高（82%～98%）[11]。采用水溶性的酰化试剂（2-酰基硫-1-烷基吡啶盐）酚、酸和（或）胺的酰化反应能在水相中进行（反应式 9.6，R＝Ph）[12]。酚、胺和酸与 2-苯甲酰硫-1-甲基吡啶氯化铵盐反应以良好的产率得到相应的苯甲酰基衍生物，该铵盐由苯甲酰氯与 1-甲基-2(1*H*)-吡啶硫醇反应原位生成。将 RNHCOCl 或 RNCO 加入到硫代苯酚的碱性水溶液（或乳液）中可高产率地制备硫代氨基甲酸酯[13]。*S*-乙基三氟硫代乙酸酯的水相氨基酸三氟乙酰化反应给出 *N*-三氟乙酰基衍生物[14]。但是，这个方法的主要缺点是反应过程中会放出有强烈臭味的乙硫醇。使用 *S*-三氟硫代乙酸十二酯作为乙酰化试剂在水相条件下进行反应可以解决这个问题，因为释放出的十二烷基硫醇是无臭味的（反应式 9.7）[15]。已对适于水相 Schotten-Baumann 反应的最佳 pH 进行了优化，并应用于对两个氨基实现选择性的酰化。例如，4-氨基苄胺的选择性单乙酰化反应分别给出 4-乙酰氨基苄胺或 *N*-4-氨基苄基乙酰胺（反应式 9.8）[16]。Matsumura 及其合作者发现，加入少量的水到溶剂 THF 中能极大地提高二醇的对映选择性单酰化反应的对映选择性（反应式 9.9）[17]。可以设想，在 Na_2CO_3 的

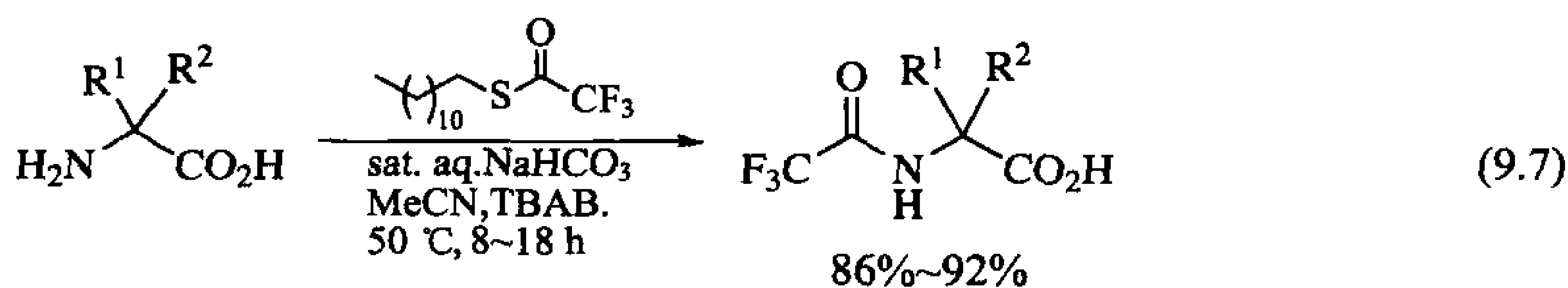
表面形成了薄的水层，通过氢键作用提高了反应活性和对映选择性。

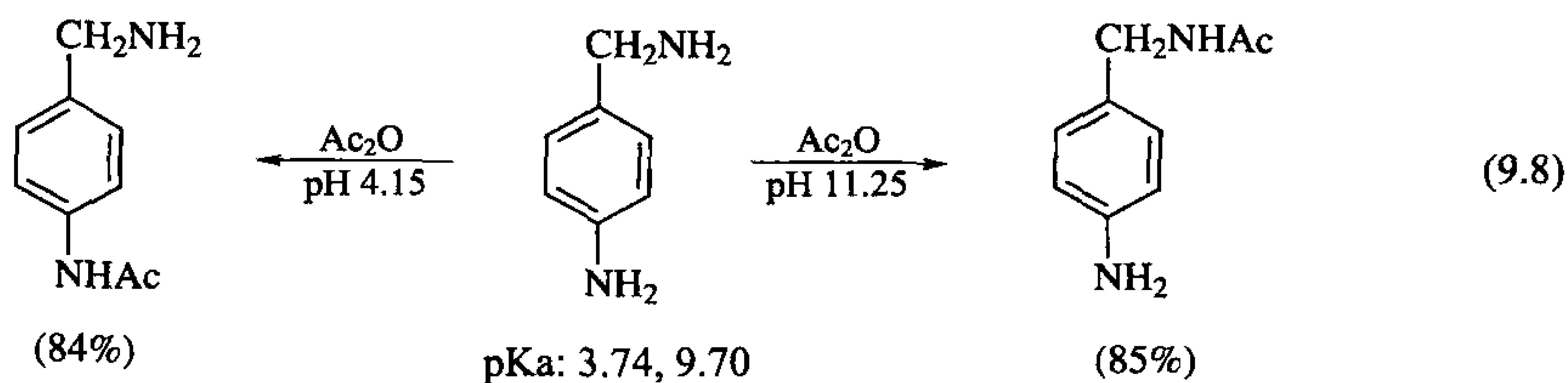


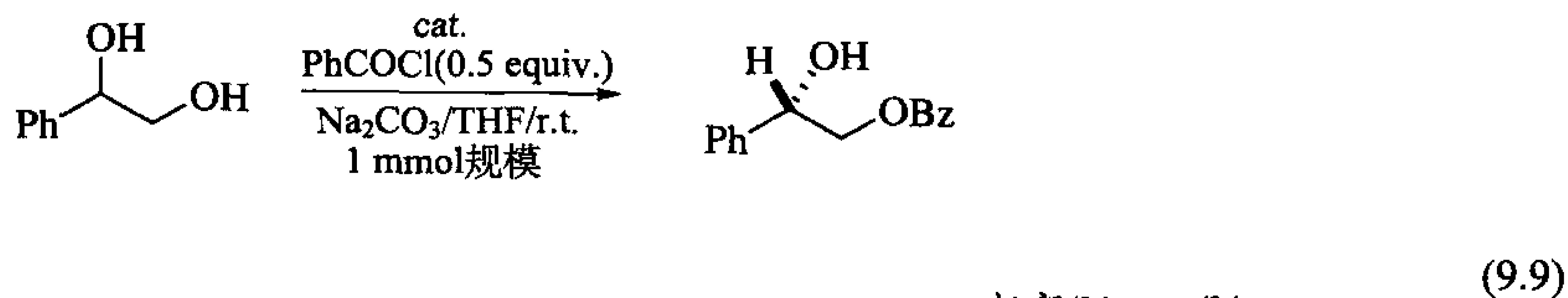


(9.6)

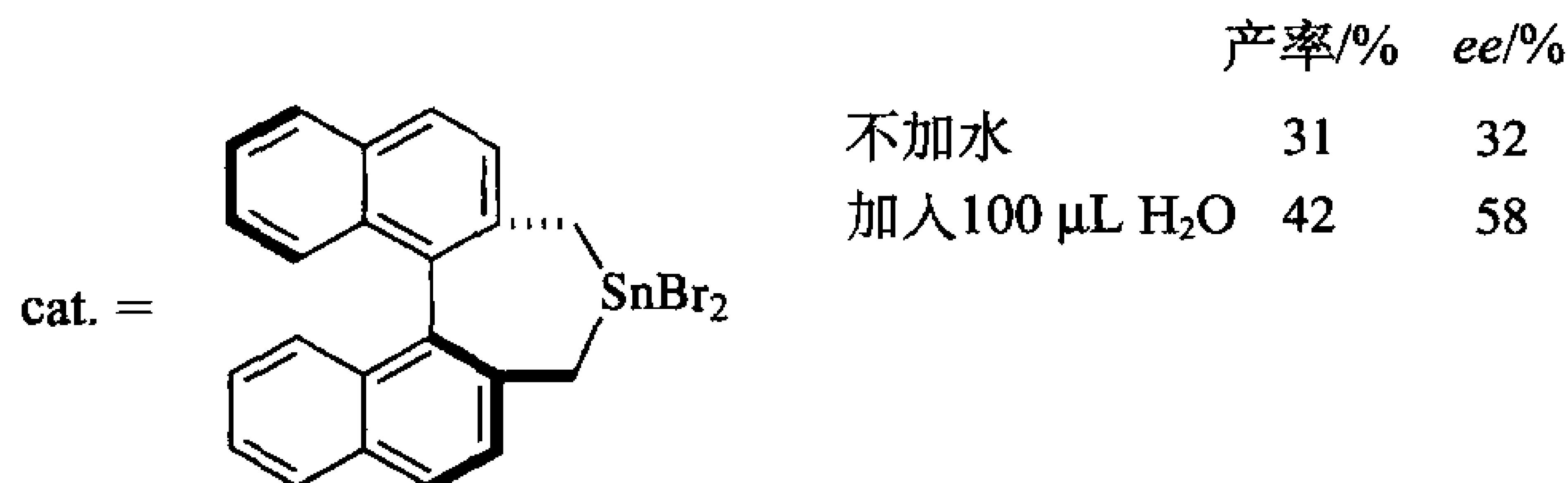








(9.9)



	产率/%	*ee*/%
不加水	31	32
加入100 μL H_2O	42	58

AcOH 与 EtOH 的反应表明，在水溶液中酯化反应很少发生，仅有大约

1.2%的 AcOH 被酯化时即已达到平衡[18]。NaCl 加入到溶液中能加快反应速度，并能在 7%的 AcOH 被酯化时达到平衡。加入 HCl 和 H_2SO_4 能明显地加速酯化反应，很快达到平衡，此时有 19%的底物被酯化。加入更多的酸能增加酯化反应的速度，但最后的平衡点仍保持在 19%被酯化。在同一溶液中加入 NaCl 使产物酯能形成单独的一层而被分离，从而提高了酯化反应速度，平衡也达到 45%的酯化率。加入十二烷基苯磺酸表面活性剂，在水中，通过缩合反应可以选择性地制备酯、醚和硫醚。疏水的聚苯乙烯负载的磺酸作为可回收和再利用的催化剂能催化羧酸与醇的脱水酯化反应。在这些反应中，酯的产率都很高，而不必采用任何脱水剂（图 9.1）[19]。如图 9.1 所示，可以假设，聚苯乙烯负载的磺酸形成了胶束。酸和醇的反应发生在胶束的内腔，接着，反应生成的水被推到外围的水层中。催化剂的磺酸含量以及聚苯乙烯的苯环上有长链烷基对催化活性有很大的影响。

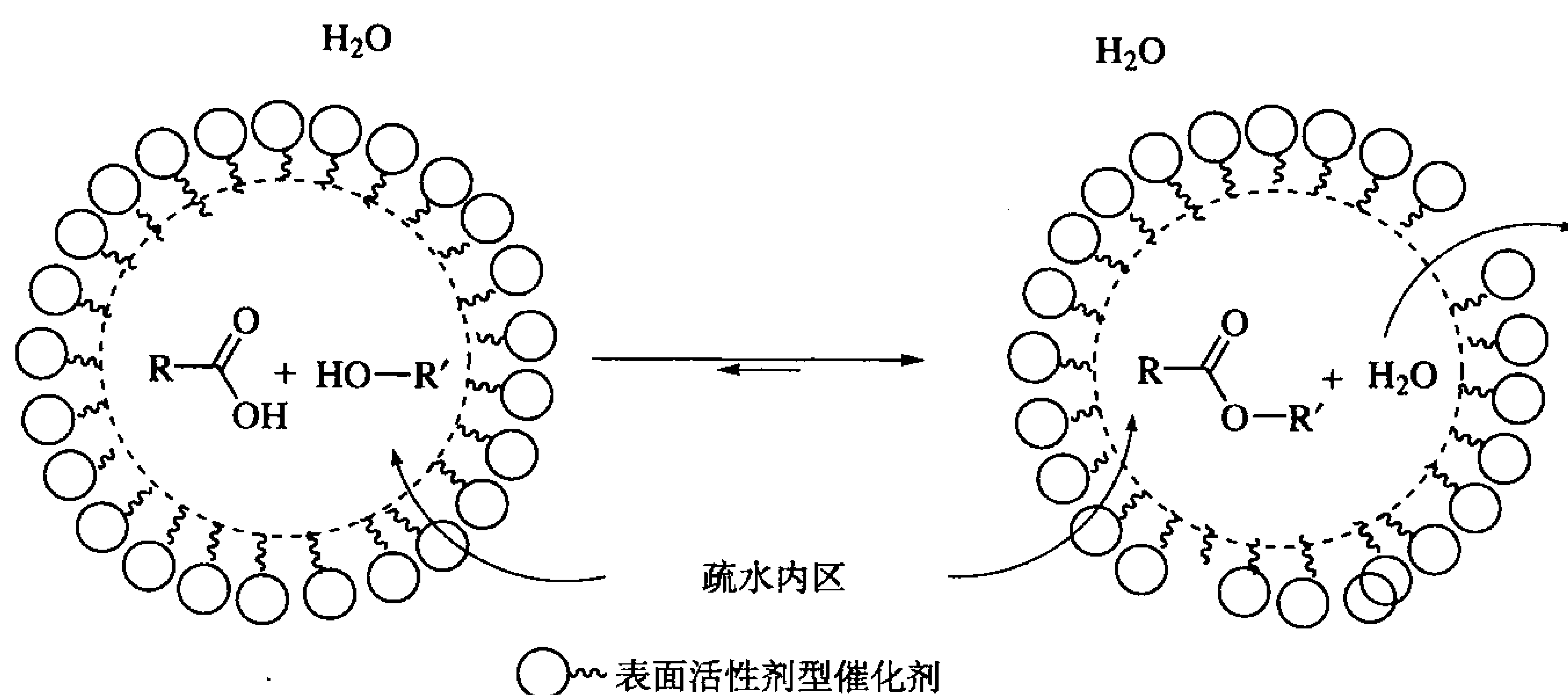
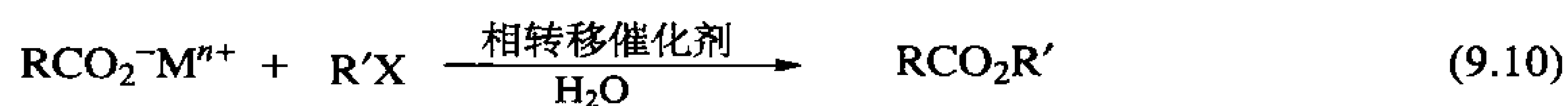
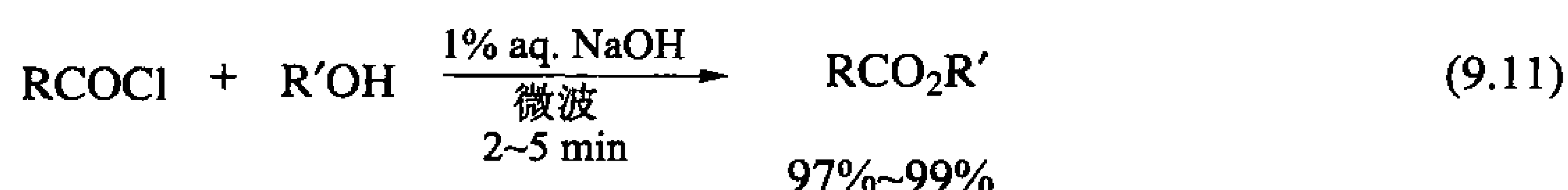


图 9.1　有表面活性剂型的催化剂存在时在水中的脱水直接酯化反应

另外，通过羧酸盐与烷基卤化物的亲核取代反应，羧酸的酯化反应可在水介质中进行（反应式 9.10）[20]。烷基卤化物与羧酸的碱金属盐反应生成酯的速度随着催化剂的浓度、卤化物的用量以及溶剂的极性的增加而增加，但是，水会使反应速度降低。通过百里酚（thymol）与烷基卤化物和酰卤的反应，特别是在微波照射下的水相反应，能合成各种百里基醚和酯（反应式 9.11）[21]。采用二氮杂二环 *t*-碳烯（DBU），很容易在水溶液中进行类似的聚甲基丙烯酸与烷基卤化物的酯化反应，虽然水量的增加会降低反应速度[22]。



$$RCO_2^-M^{n+} + R'X \xrightarrow[H_2O]{\text{相转移催化剂}} RCO_2R' \tag{9.10}$$



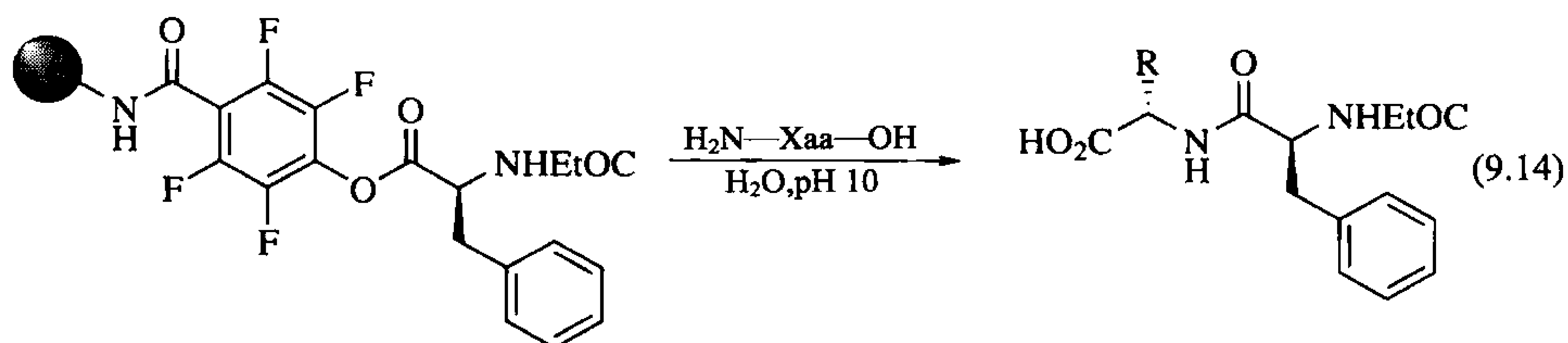
$$RCOCl + R'OH \xrightarrow[\text{微波},\ 2\sim5\ \text{min}]{1\%\ \text{aq. NaOH}} \underset{97\%\sim99\%}{RCO_2R'} \tag{9.11}$$

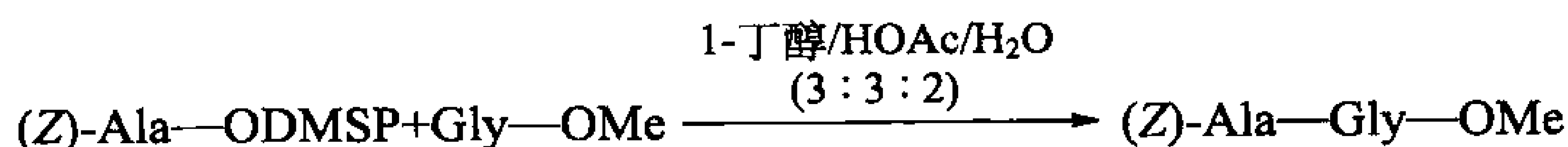
在水溶液中能发生羧酸与胺直接生成酰胺的反应，反应速度对酸的阴离子和胺的碱式是一级关系（反应式 9.12）[23]。二级速度常数与介质的酸度无关。当水溶液中有较高浓度的氯化钠和铜离子时，将发生甘氨酸的缩合反应生成二甘氨酸和三甘氨酸，同时形成相应的肽[24]。氨基酸（1 mol/L）和三甲基磷酸酯（0.1 mol/L）的水溶液保持 pH 在 8.0～10.5，有咪唑或 1,2,4-三唑时，室温下几天后，反应给出相应的肽[25]。当用浓的 NaOH 或 KOH 水溶液代替 NH_3 来调节 pH 时，产率较高。在某些情况下，10～15 d 内，甘氨酸能定量地转化成肽，主要是二肽和三肽。采用水溶性的碳二亚胺（carbodiimide），能在水溶液中有效地进行肽的合成（反应式 9.13）[26]。通过水溶性的碳二亚胺在 5～7 ℃下的水介质中的反应能合成许多含 C-末端芳香氨基酸的肽[27]。当丝氨酸是氨基的组分时，不必对羟基进行保护。采用水溶性的偶联试剂可在水介质中进行肽的固相合成[28]。与肽偶联反应相比，树脂键合的活性酯，如 1-羟基苯并三唑（HOBt）酯，显示了高的水解速度，而如果采用从树脂键合的 4-羟基-2,3,5,6-四氟苯甲酸衍生得到的活性酯，当在水中与氨基酸反应时，主要产生二肽偶联产物（反应式 9.14）[29]。甲基硫酸(*p*-羟基苯基)二甲基锍盐（图 9.2）是优异的肽偶联试剂，具有水溶性和高的反应活性[30]。令人感兴趣的是，将缩合反应与氧气气氛下一氧化碳的氧化反应结合在一起可进行水中形成肽键的反应[31]。在简单的铂催化剂条件下反应能发生，并需借助在溶液中加入离子盐。



$$R^1COO^- + H_3\overset{+}{N}R^2 \rightleftharpoons R^1CONHR^2 + H_2O \tag{9.12}$$







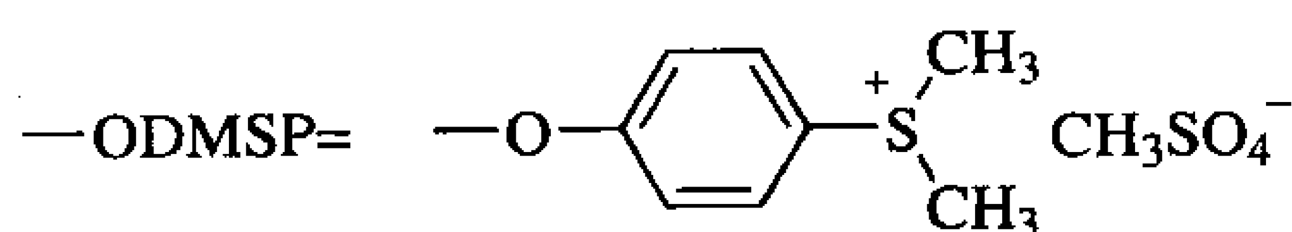
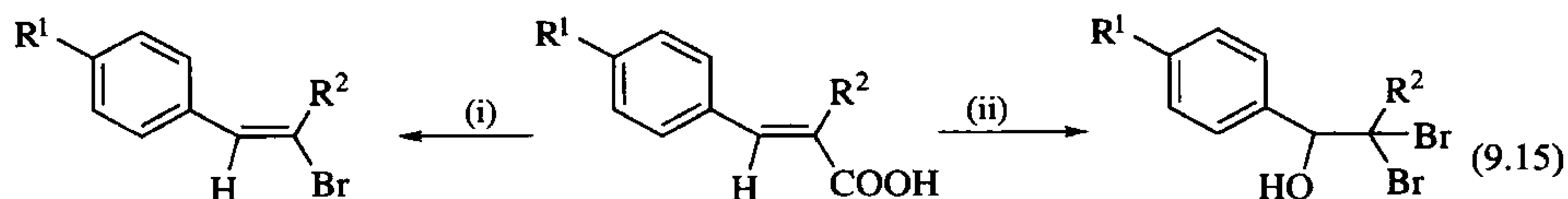


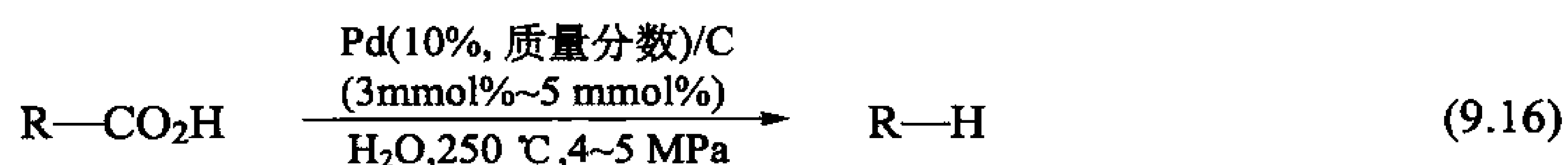
图 9.2 保护的肽的制备

9.2.2　脱羧反应

若有亲核试剂存在，羧酸的脱羧反应是一个经典的反应，即 Hunsdiecker 反应。这类反应有时可在水相条件下进行。在乙腈/水中，乙酸锰(Ⅱ)催化的 α,β-不饱和芳香羧酸与 NBS（1 当量和 2 当量）反应分别给出卤代烯烃和 α-二溴甲基苯甲醇（反应式 9.15）[32]。Pd/C 催化的游离羧酸的脱羧反应在过热水（250 ℃/4 MPa）中进行给出相应的烃类化合物（反应式 9.16）[33]。在过热重水的条件下可以观测到脱羧基的氘化反应，由此，从羧酸或醛可生成完全氘代的烃类化合物。



(i) NBS(1 equiv.)/Mn(OAc)$_2$(0.1 equiv.)/MeCN-H$_2$O(1∶1)/16 h/r.t.
(ii)NBS(2 equiv.)/Mn(OAc)$_2$(0.1 equiv.)/MeCN-H$_2$O(1∶1)/16 h/r.t.

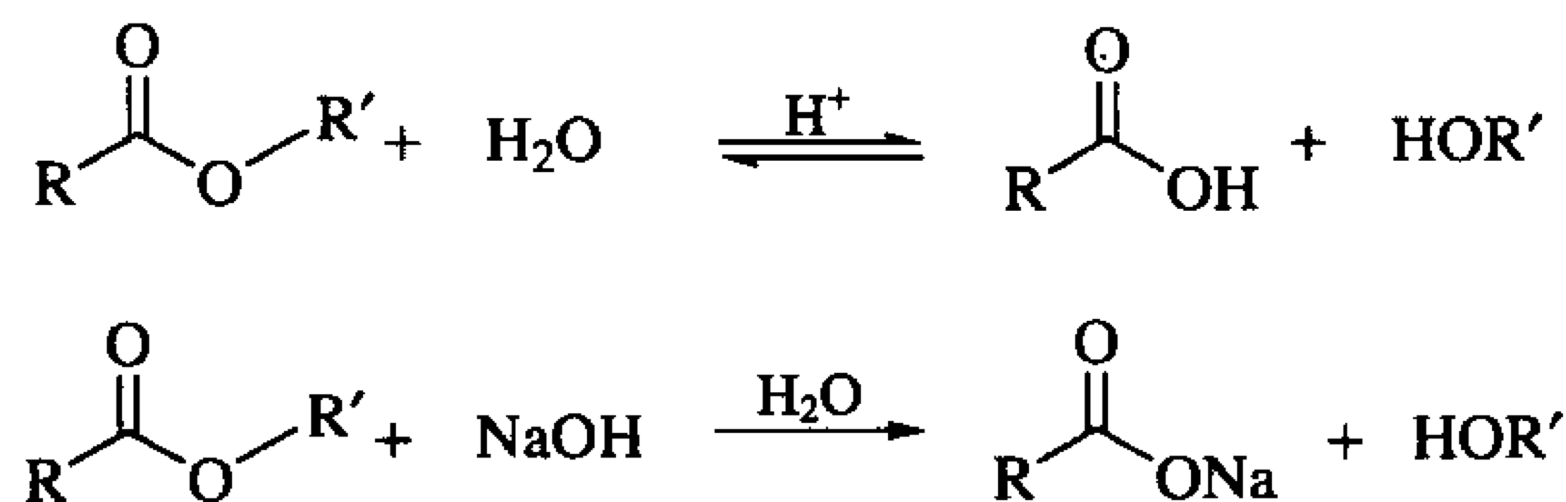


(9.16)

9.3　羧酸衍生物

9.3.1　酯和硫醇酯

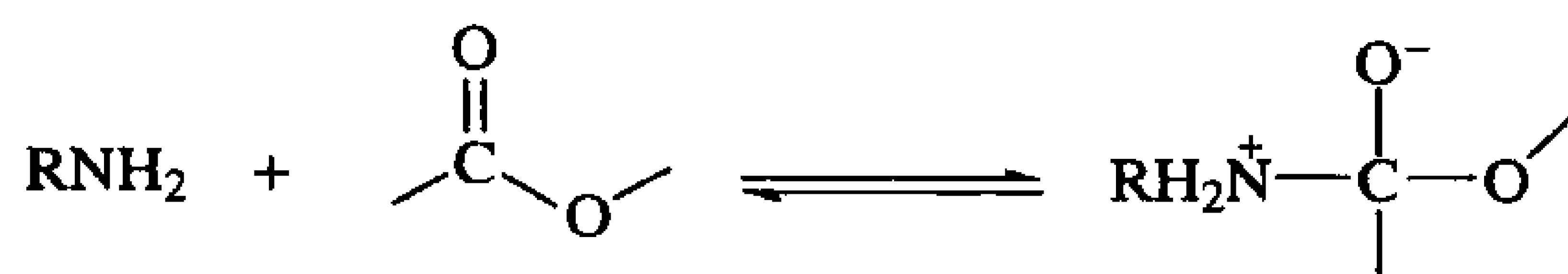
酯和硫醇酯的水解是一类经典的反应。在自然界，这类反应能在水相条件下被各种酶催化。从化学的角度看，酯和硫醇酯的水解反应能被酸或碱催化（图示 9.2）。在许多有机化学的书本中有关的内容已被广泛论述。



图示 9.2

另一方面，酯与胺的反应生成氨解产物。关于水溶液中酯氨解反应机理的理论研究[34]表明，在氨解反应的过程中，四面体两性离子中间体的形成（图示 9.3）起着关键的作用。决速步骤是这个中间体的形成或断裂，取决于介质的 pH。采用计算的方法已研究了分步和协同的反应过程。在第一种情况下，采用

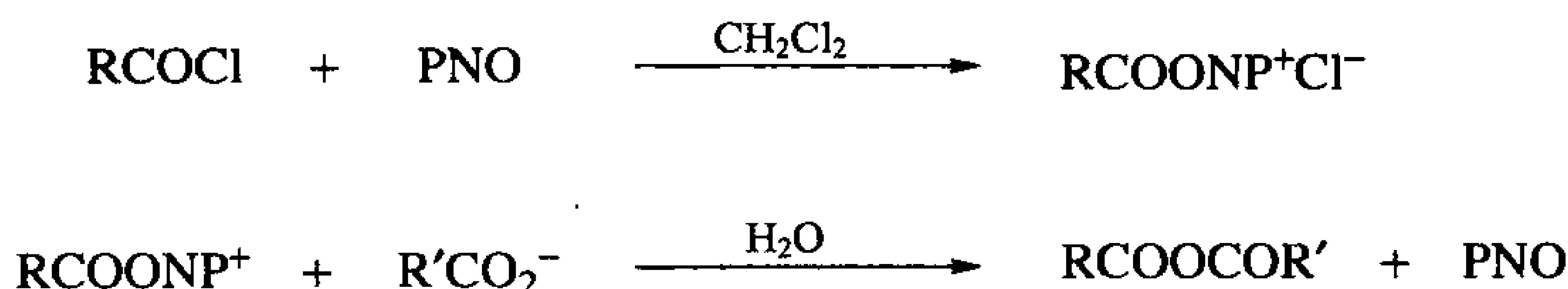
介电连续模型（dielectric continuum model）和在第二种情况下，结合 QM/MM 方法，采用分子动力学模拟法，分析了静态和动态溶剂效应。结果表明，尽管中间体的存活时间似乎完全取决于溶剂的动力学，但在反应过程中却总会形成两亲离子的结构。



图示 9.3

9.3.2 酰卤和酸酐

与酯相比，酰卤和酸酐更活泼，也更易被水解。令人感兴趣的是，在水介质中，这些酸的衍生物具有相当长的存活期。酰卤在 PhCl 或 PhBr 中的溶液以恒定的速度与水一起摇动，水解反应发生在两个液相的界面[35]。在水/二氯甲烷两相介质中采用吡啶 N-氧化物（pyridine N-oxide，PNO）为反相相转移催化剂，苯甲酰氯（PhCOCl）和苯甲酸离子的反应生成取代反应产物（苯甲酸酐）和水解产物（苯甲酸）（图示 9.4）[36]。以 60%（体积分数）的二氧六环/水作为溶剂，苯甲酸酐的水解可能经历两个酸催化反应的机理：一个是在低 [H_3O^+] 浓度值的条件下，另一个是高的浓度值。在纯水溶剂中，前者不能有效地被检测到[37]。

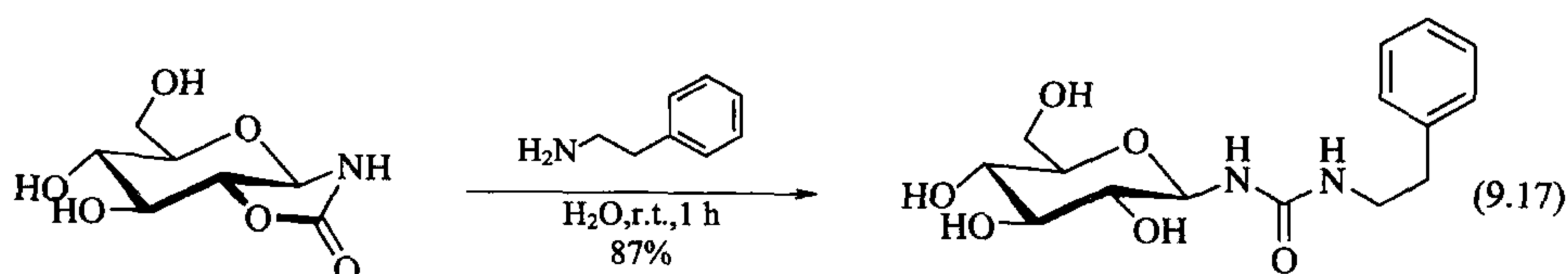


图示 9.4

9.3.3 酰胺

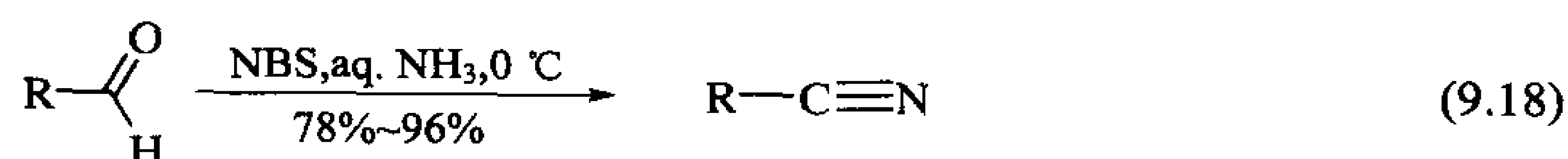
如同酯的情况，酰胺的水解也是有机化学的基本反应，在生物体系中起着关键的作用。在许多有机化学和生物化学的书本中有关的内容已被广泛论述。

关于从酰胺转化到其他的羧酸衍生物的研究，已有报道。借助 Steyermark 的糖基氨基甲酸酯与胺的反应发展了在水相合成尿素糖苷的新方法，反应产率良好（反应式 9.17）[38]。这个方法已被成功地应用于发展合成尿素-连接的异糖缀合物（urea-tethered neo-glycoconjugate）和假寡糖（pseudooligasaccharide）的新途径。

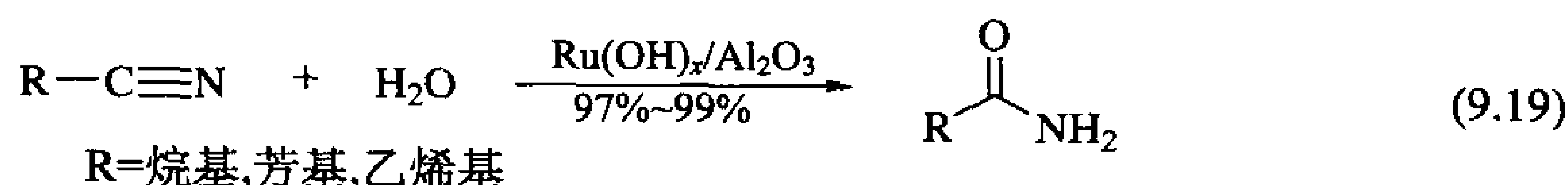


9.3.4　腈

脂肪、芳香、杂环、共轭和多羟基的醛化合物与 NBS 和氨水的反应能高产率地生成相应的腈化合物，反应在水中 0 ℃下进行（反应式 9.18）[39]。硝酸铵铈(CAN)[40]和碘[41]作为氧化剂也是有效的。



腈的部分水解给出酰胺。在强的碱性或酸性条件下能很方便地进行此类反应[42]。在水中有负载的钌催化剂 $Ru(OH)_x/Al_2O_3$ 存在时，通过相应的腈的水合反应能以优异的产率得到各种酰胺（反应式 9.19）[43]。丙烯腈转化成丙烯酰胺的反应能达到定量的产率，选择性好于 99%。催化剂被回收利用而不失去催化活性和选择性。这个转化反应在工业上有重要的应用价值。



参 考 文 献

1. Kamochi, Y., Kudo, T., *Chem. Lett.* **1993**, 1495.
2. Mamedov, M. K., Nabieva, E. K., Rasulova, R. A., *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 974.
3. Maruyama, T., Kozai, S., Takamatsu, S., Izawa, K., *Nucleic Acids Symposium Series* **2000**, *44* 103.
4. Jeon, J. S., Viswanathan, A., Gross, R. A., *Polymer Preprints (ACS Division of Polymer Chemistry)* **1998**, *39*, 142.
5. Braga, C. F., Abreu, C. A. M., Lima Filho, N. M., Queneau, Y., Descotes, G., *React. Kinet. Catal. Lett.* **2002**, *77*, 91.
6. Schotten, C., *Ber.* **1884**, *17*, 2544; Baumann, E., *Ber.* **1886**, *19*, 3218.
7. Georg, G. I., Boge, T. C., Cheruvallath, Z. S., Harriman, G. C. B., Hepperle, M., Park, H., Himes, R. H., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 335.

8. Hattori, T., Kitamura, N., Yamato, N, Yokota, H. (Ajinomoto Co., Inc., Japan), Eur. Pat. Appl. (2003), 13 pp. EP: 1314717, A1: 20030528.
9. Zima, G. C., Williams, T. H. (Eastman Chemical Company, USA), U.S. (1995), 5 pp. US: 5391780, A: 19950221.
10. Naik, S., Bhattacharjya, G., Talukdar, B., Patel, B. K., *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1254.
11. Lapin, V. V., Tishchenko, D. V., *Zh. Prik.Khim.* **1972**, *45*, 929.
12. Sakakibara, T., Watabe, Y., Yamada, M. Sudoh, R., *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1988**, *61*, 247.
13. Akiyoshi, S., Mori, T., Shigematsu, T. (Mitsubishi Chemical Industries Co., Ltd.), Jpn. Tokkyo Koho (1973), 6 pp. JP: 48007423, 19730305.
14. Weygand, F., Spiess, B., *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 3456.
15. Hickey, M. R., Nelson, T. D., Secord, E. A., Allwein, S. P., Kress, M. H., *Synlett*, **2005**, 255.
16. King, J. F., Rathore, R., Lam, J. Y. L., Guo, Z. R., Klassen, D. F., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3028.
17. Iwasaki, F., Maki, T., Nakashima, W., Onomura, O., Matsumura, Y., *Org. Lett.* **1999**, *1*, 969; Iwasaki, F., Maki, T., Onomura, O., Nakashima, W., Matsumura, Y., *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 996.
18. Purgotti, A., *Gazz. Chim. Ital.* **1918**, *48*, 58.
19. Manabe, K., Iimura, S., Sun, X.-M., Kobayashi, S., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11971; Manabe, K., Kobayashi, S., *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 270; Manabe, K., Sun, X.-M., Kobayashi, S., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10101.
20. Trautmann, H., Schoellner, R., *J. Prakt. Chem.* **1971**, *313*, 561; Bodroux, F., *Compt. Rend.* **1914**, *157*, 938.
21. More, D. H., Pawar, N. S., Dewang, P. M., Patil, S. L., Mahulikar, P. P., *Russ. J. Gen. Chem.* **2004**, *74*, 217.
22. Nishikubo, T., Kameyama, A., Yamada, Y., Yoshida, Y., *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **1996**, *34*, 3531.
23. Morawetz, H., Otaki, P. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 463.
24. Rode, B. M., Schwendinger, M. G., *Orig. Life Evol. Biosph.* **1990**, *20*, 401.
25. Rabinowitz, J., Hampai, A., *J. Mol. Evol.* **1985**, *21*,199.
26. Nozaki, S., *J. Pept. Res.* **1999**, *54*, 162; Ranganathan, D., Singh, G. P., Ranganathan, S., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1144.
27. Knorre, D. G., Shubina, T. N., *Zhurnal Obshchei Khimii* **1966**, *36*, 656.
28. Hojo, K., Maeda, M., Tanakamaru, N., Mochida, K., Kawasaki, K., *Protein Pept. Lett.* **2006**, *13*, 189.

29. Corbett, A. D., Gleason, J. L., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1369.
30. Kouge, K., Koizumi, T., Okai, H., Kato, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 2409.
31. Remias, J. E., Elia, C. N., Sen, A. Abstracts of Papers, *224th ACS National Meeting*, Boston, MA, August 18–22, 2002, INOR-594.
32. Chowdhury, S., Roy, S., *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2623.
33. Matsubara, S., Yokota, Y., Oshima, K., *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2071.
34. Chalmet, S., Harb, W., Ruiz-Lopez, M. F., *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 11574.
35. Karve, D., Dole, K. K., *J. Univ. Bomby Sci.* **1938**, *7(Pt. 3)*, 108; *Chem. Abstract.* **1939**, *33*, 37340.
36. Kuo, C. S., Jwo, J. J., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1991.
37. Satchell, D. P. N., Wassef, W. N., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1992**, 1855.
38. Ichikawa, Y., Matsukawa, Y., Isobe, M., *Synlett* **2004**, 1019.
39. Bandgar, B. P., Makone, S. S., *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 1347.
40. Bandgar, B. P., Makone, S. S., *Synlett* **2003**, 262.
41. Talukdar, S., Hsu, J.-L., Chou, T.-C., Fang, J.-M., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1103; Shie, J.-J., Fang, J.-M., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1158.
42. For reviews, see: Beckwith, A. L. J., in *The Chemistry of Amides*, Zabicky, J., ed. Wiley, New York, 1970; Cacchi, S., Misiti, D., La Torre, F., *Synthesis*, **1980**, 243.
43. Yamaguchi, K., Matsushita, M., Mizuno, N., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1576.

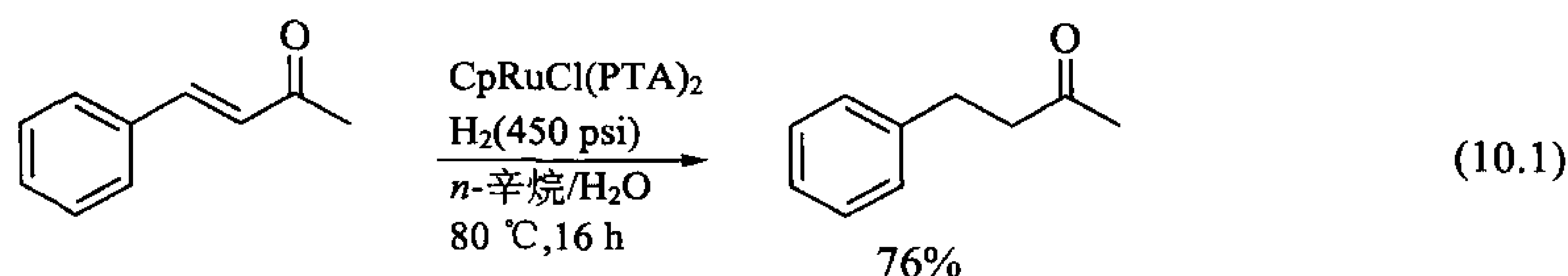
第 10 章　共轭羰基化合物

10.1 还原反应

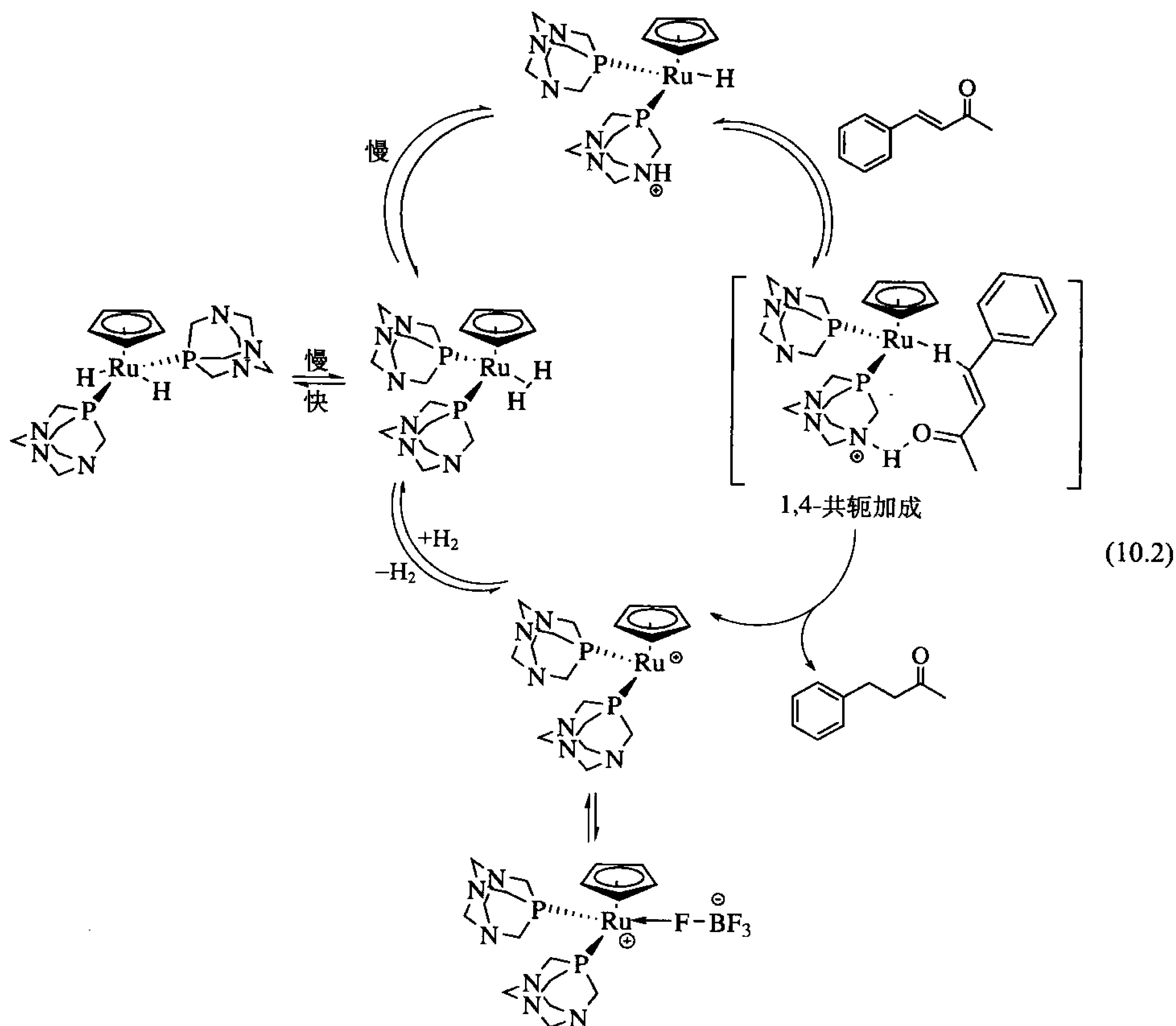
10.1.1 氢化反应

与简单的烯烃和炔烃相比，α,β-不饱和羰基化合物更具亲电性，在这些化合物中的C═C和C≡C键往往更易被还原。而且，也有可能选择性地还原缺电子的C═C和C≡C键，而不会影响非共轭的不饱和键。在水介质中还原这类不饱和键最通用的方法是催化氢化。很多过渡金属催化剂既可用于活泼的，也可用于不活泼的烯烃和炔烃的氢化反应[1]。其中有一些能选择性地催化共轭烯键和炔键的氢化反应。例如，在活泼烯烃的水相或两相的均相氢化反应中，含有笼状水溶性单齿膦配体1,3,5-三氮杂-7-磷杂金刚烷（1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane，PTA）的半夹心状Ru-环戊二烯衍生物表现出对C═C双键的高度选择性，反应可经过氢转移或在温和条件的氢气压下进行（反应式10.1）[2]。同样，在两相条件下（水/乙醚），采用$CpRu(PTA)_2H$为催化剂，可实现1-苯丁烯-3-酮的选择性氢化反应。阴离子，如BF_4^-和PF_6^-的存在能明显改进催化活性，而Cl^-则终止了催化过程，因为形成了对催化反应不利的$CpRu(PTA)_2Cl$。可以假设，反应经历了1,4-共轭加成的机理（反应式10.2）[3]。其他的研究工作则包括采用水溶性的钌-TPPTS络合物[4]。

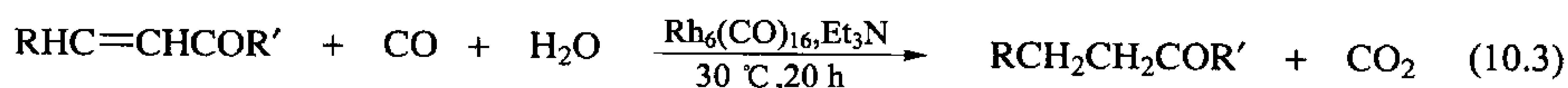
除了直接应用氢气外，由CO和水（水-气转换反应）产生的氢气对活泼烯烃在碱性条件下的氢化反应也非常有效（反应式10.3）[5]。有兴趣的是，在有[6]或没有[7]碱存在时，硒也能催化这样的反应（反应式10.4）。



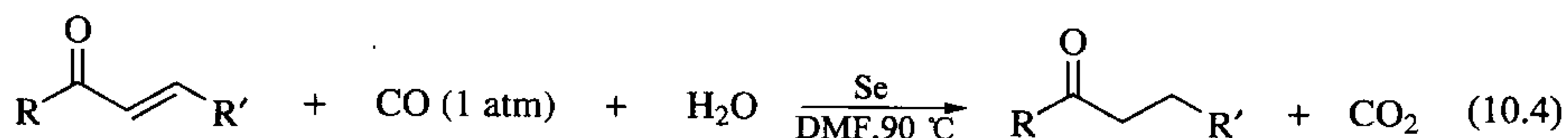
(10.1)



(10.2)



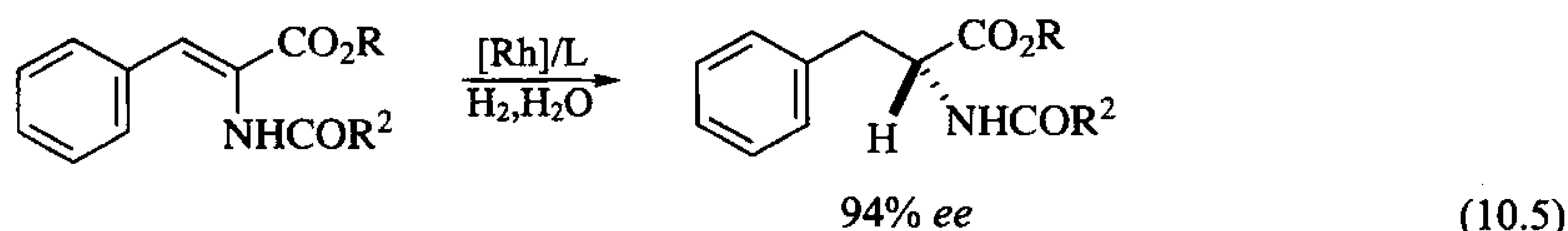
$$RHC{=}CHCOR' + CO + H_2O \xrightarrow[30\ ^\circ C,20\ h]{Rh_6(CO)_{16},Et_3N} RCH_2CH_2COR' + CO_2 \quad (10.3)$$



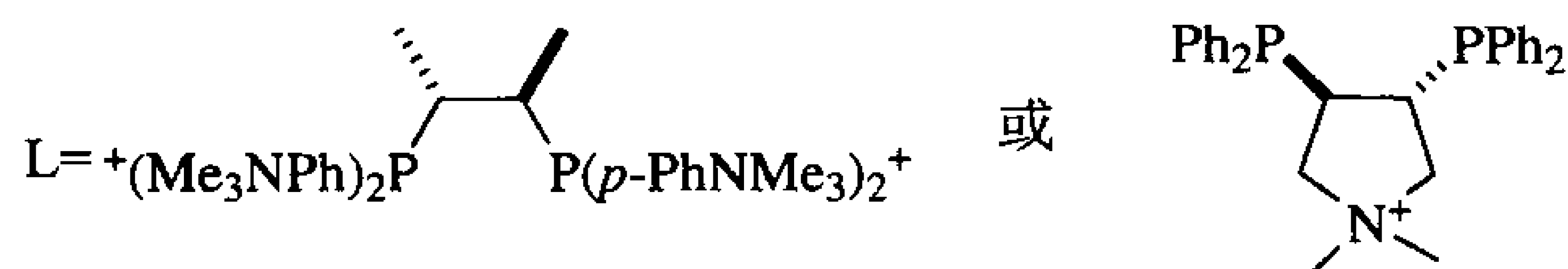
(10.4)

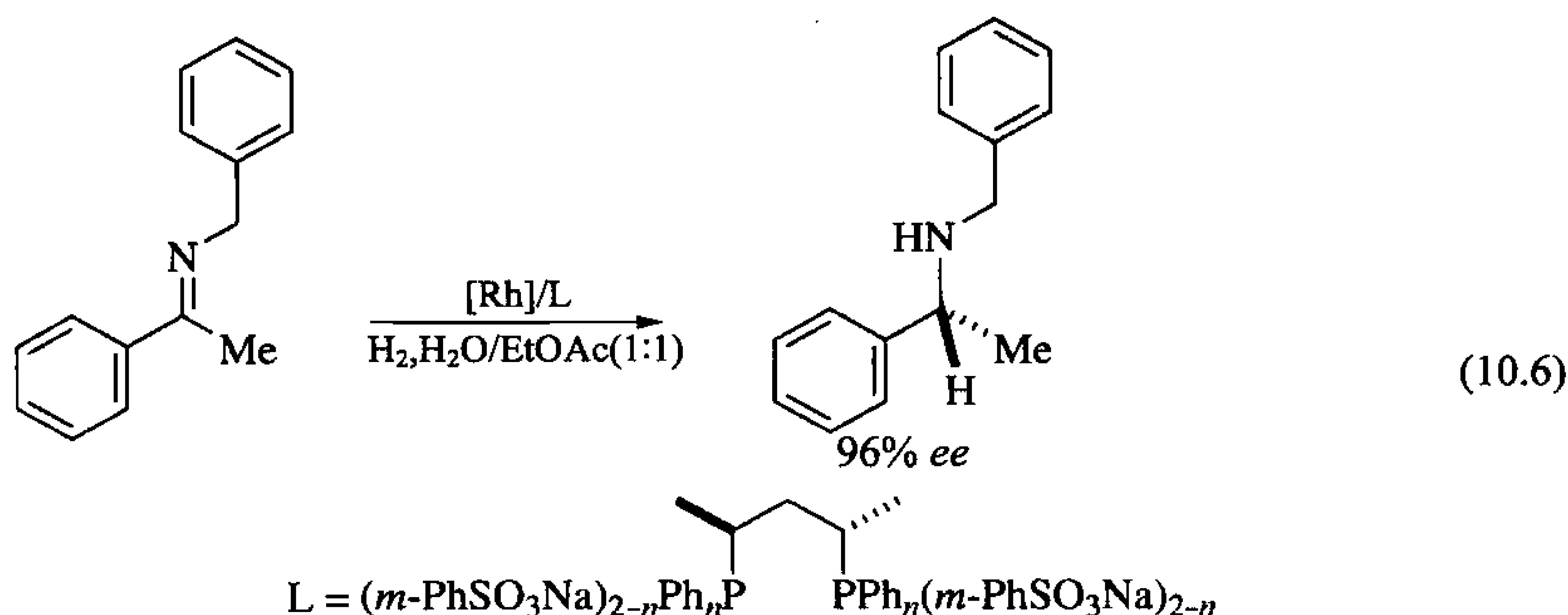
10.1.2 不对称氢化反应

采用手性的膦配体，潜手性烯烃的氢化反应能生成光活性产物。采用某些水溶性的手性催化剂，各种底物在水介质中的不对称氢化反应已被广泛研究。例如，采用水溶性的 Ru 催化剂，α-乙酰氨基丙烯酸酯能被氢化，反应的 *ee* 值高达 94%（反应式 10.5）[8]。潜手性亚胺的氢化反应给出具有高达 96% *ee* 的产物（反应式 10.6）[9]。



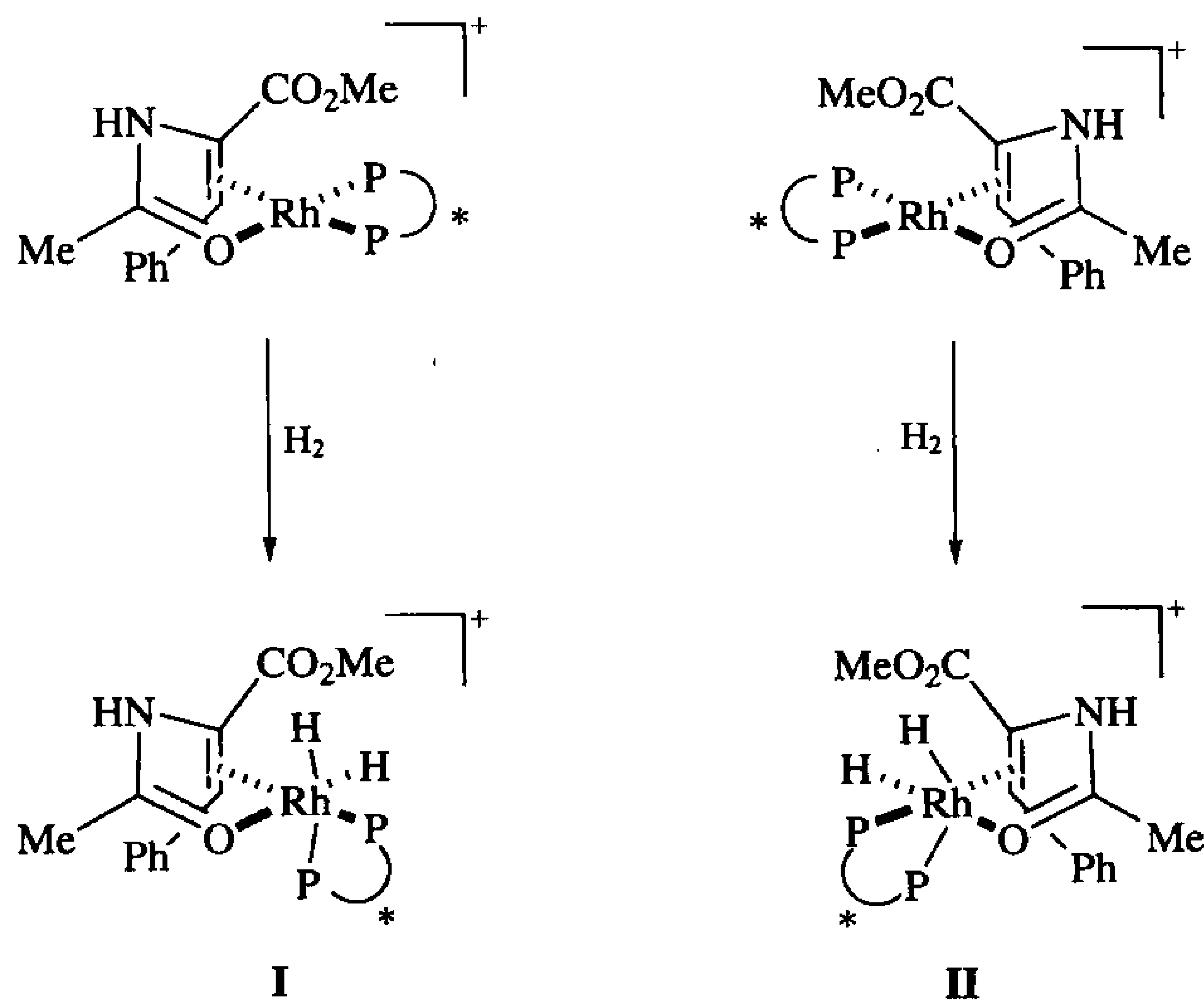
(10.5)





(10.6)

但是，一般来说，水介质中不对称氢化反应产物的光学产率比有机溶剂中的低[10]。通常，增加水的用量会降低对映选择性。Amrani 和 Sinou[11]借助Halpern用于不对称氢化反应的模型[12]解释了水的加入导致对映选择性降低的实验现象(图示 10.1)。从两个不同的途径产生两个对映异构体，反应的光学产率取决于过渡态的能量差。在水中得到较低的 *ee* 值可归因于过渡态间较小的能量差。

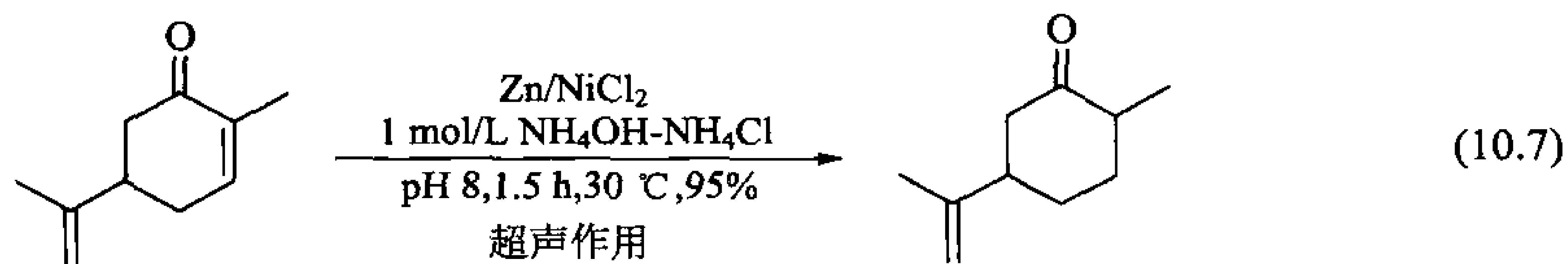


图示 10.1

使用乙酸乙酯和 D_2O 的混合物作为氢化反应的溶剂，最高有 75％的氘参加到还原产物中[13]。这个结果表明，此时，水的作用不仅仅是用作溶剂。有关水介质中不对称氢化反应的研究仍然是一个活跃的领域。该方法已广泛应用于各种氨基酸衍生物的合成[14]。

10.1.3　其他的还原方法

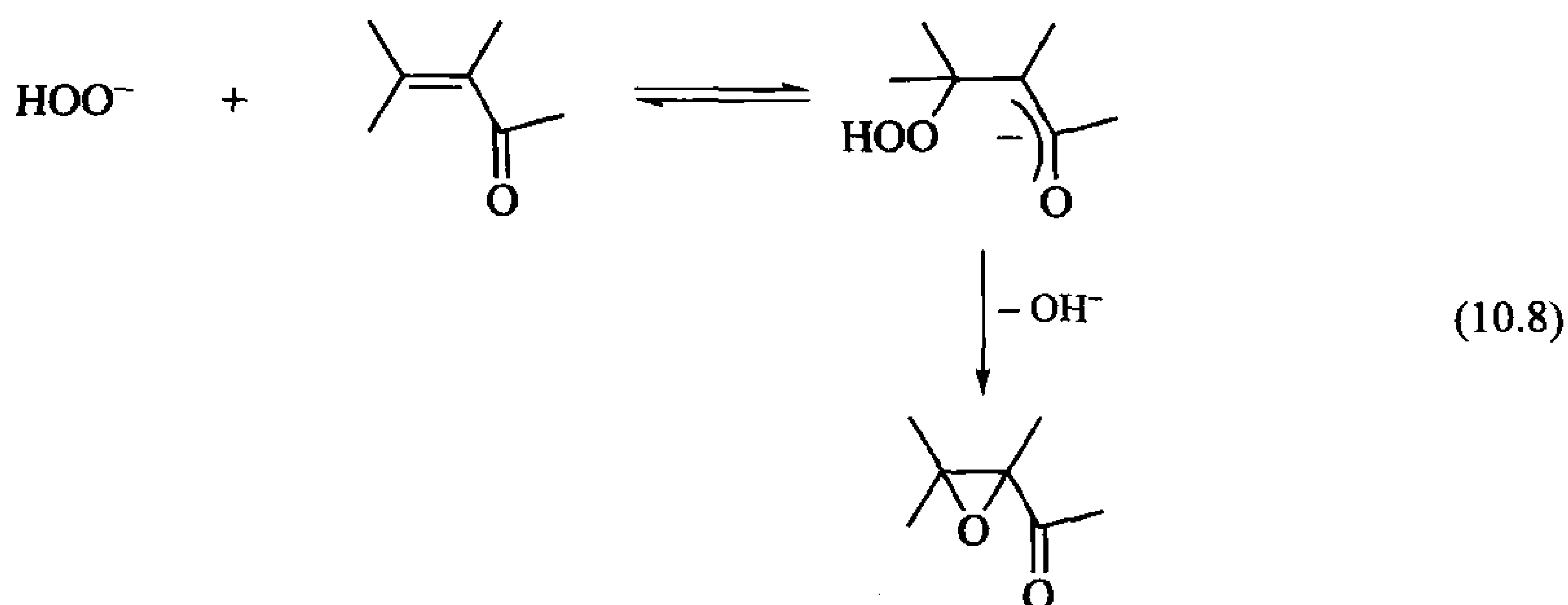
当适当控制反应条件时，有镍催化剂存在，在氯化铵水溶液中，Zn 能参与 α,β-不饱和羰基化合物中 C═C 双键的还原（反应式 10.7）。使用超声波能提高反应速度[15]。对于很多官能团，包括活泼的 C═C 键，从碲粉与硼氢化钠的醇水溶液反应原位制备的碲氢化钠（NaTeH）是有效的还原剂。对于这类转化反应水是简便的溶剂[16]。其他对活泼烯烃和炔烃的选择性还原反应有效的试剂还包括 Mg-$ZnCl_2$[17]，Zn/CH_3COONH_4[18]，SmI_2[19]，$Co_2(CO)_8$[20]和二硫化钠/β-环糊精[21]。



(10.7)

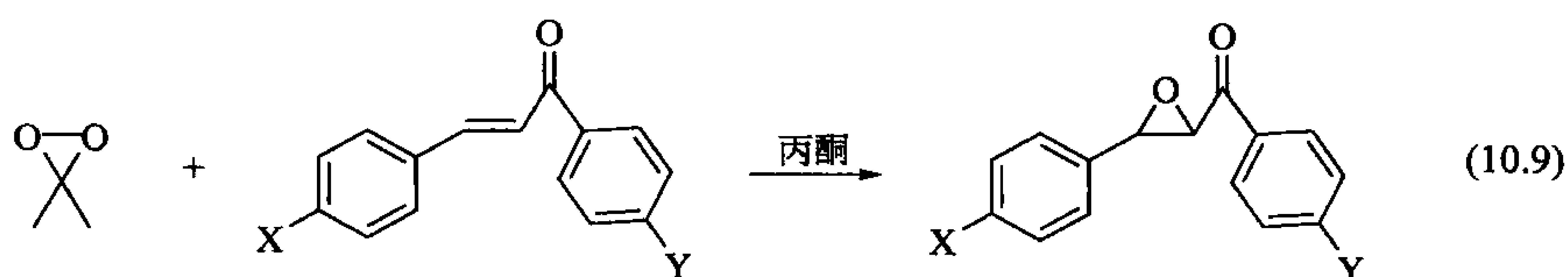
10.2　环氧化、双羟基化和羟氨基化反应

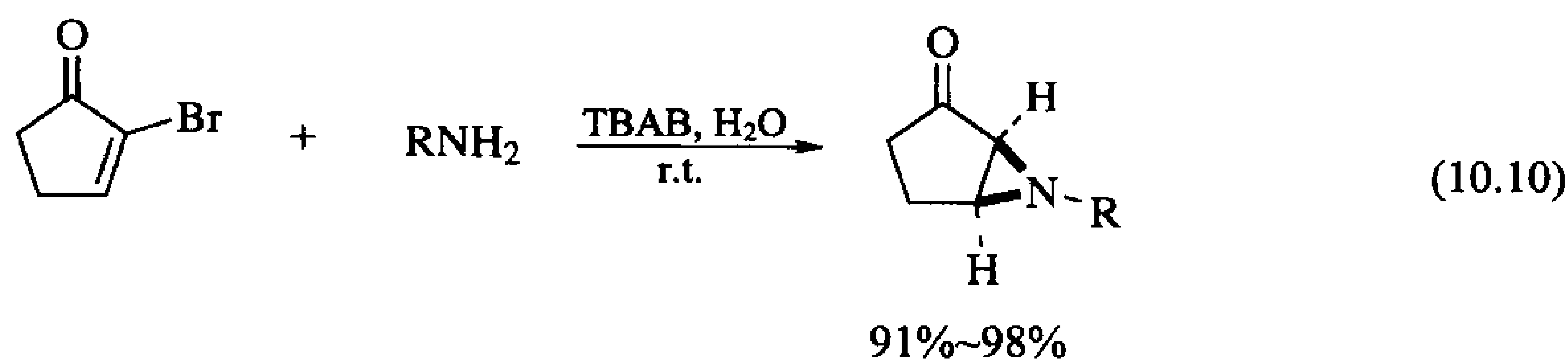
含有与拉电子基团共轭的双键的化合物与过氧酸或烷基过氧化物的环氧化反应进行得很慢，甚至根本不进行。另一方面，在两相碱性条件下，过氧化氢进行的环氧化反应，即 Weitz-Scheffer 反应（反应式 10.8）[22]，对于转化生成环氧化物是有效的方法。这个反应已被应用于很多 α,β-不饱和醛、酮、腈、酯、砜化合物等。反应经过过氧化氢负离子对共轭体系的 Michael 类型加成，接着中间体烯醇化物除去$^-$OH 进行环合，反应对不饱和酮和过氧化氢负离子都是一级关系。以钨酸钠为催化剂，缺电子的烯烃能被过氧化氢环氧化[23]。在离子液体/水两相体系中，也能进行 α,β-不饱和羰基化合物的环氧化反应[24]。



(10.8)

除了碱性过氧化氢的反应条件，在干的丙酮中，使用二甲基过氧环丙烷也能进行α,β-不饱和羰基化合物的环氧化反应（反应式 10.9）[25]。但是，水的加入使反应速度有所增加。另一方面，经过共轭加成反应-S_N2 取代反应，α-溴代-2-环戊烯-1-酮的氮杂环丙烷化能有效地生成双环-α-酮氮杂环丙烷，反应的条件是：以脂肪伯胺为原料，相转移催化剂（PTC）参与，在水中和室温下进行（反应式 10.10）[26]。双环-α-酮氮杂环丙烷衍生物的分子有很高的张力，是很活泼的化合物，能应用于具有生物活性化合物的合成。





缺电子共轭烯烃的双羟基化和不对称双羟基化反应也能在水介质中进行。这些反应已在第 3 章中论述。

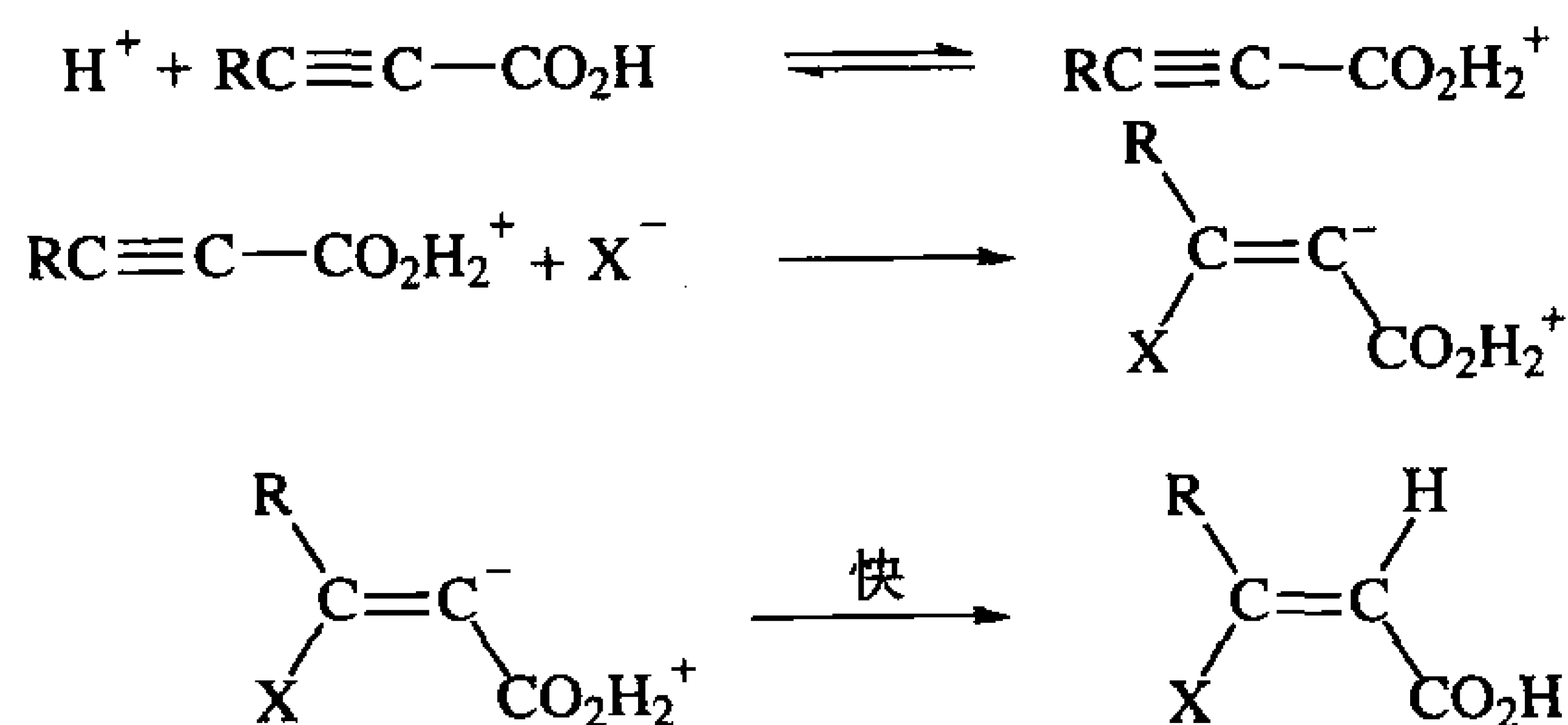
10.3 共轭加成：杂原子

在α,β-不饱和羰基化合物和相关的缺电子烯烃和炔烃中，存在有两个亲电的位点，这两个位点都能被亲核试剂进攻。但是，按照分子前线轨道分析，与非共轭的位点相比，共轭的位点相当"软"[27]。结果，较软的亲核试剂主要与α,β-不饱和羰基化合物进行共轭加成（或 Michael 加成）反应。水是一个"硬"的溶剂。水的这个特性对共轭加成反应有两个特殊的意义：①因为亲核试剂和亲电试剂都较软，而水是硬的，所以这类反应能与水相容；②在这类反应中水不会与亲核试剂竞争。因此，各类共轭加成反应都已在水介质中成功进行。软的杂原子亲核试剂，如胺、硫醇、膦和某些卤化物对这类共轭加成反应都很有效。采用胺作催化剂的 Baylis-Hillman 反应就是以这类共轭加成反应作为关键步骤。膦催化的炔酸酯的γ-加成反应也是从膦化物的共轭加成开始的，这些反应导致形成 C—C 键，这将在下一节中讨论。

在水中，HCl，HBr 和 HI 对丙炔酸加成反应的动力学、产物和立体化学都已被研究[28]。加成反应主要以反式进行，给出 *cis*-3-卤代丙烯酸。加成反应的速

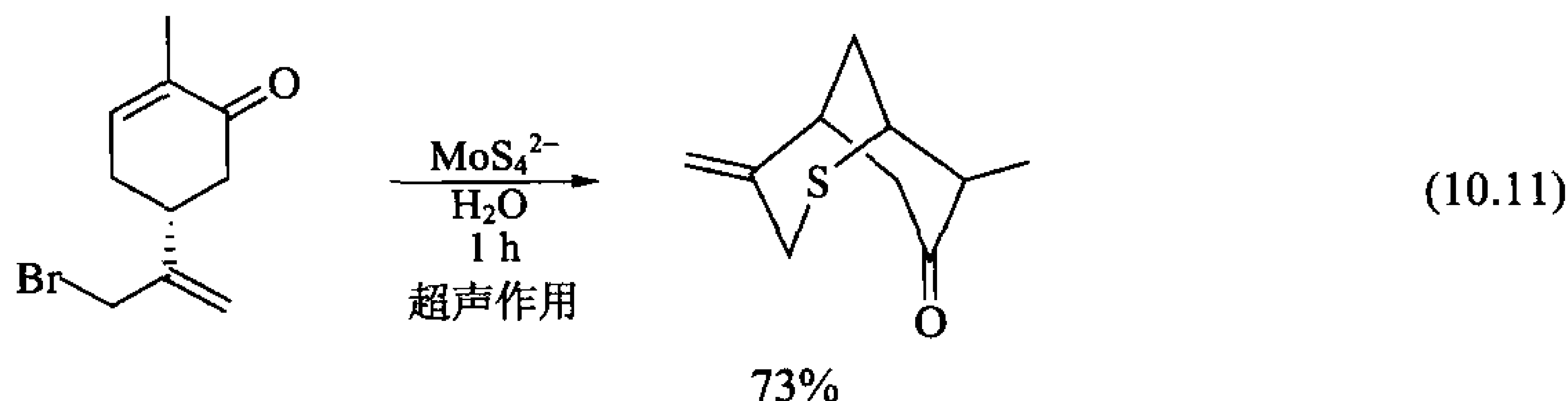
度和反式加成的立体化学都随卤化物在水中的亲核性增加而增加（也就是 $I^- > Br^- > Cl^-$）。反应活性的次序也符合亲核试剂的软度的次序。反应对丙炔酸和卤化物负离子是一级关系。可以假设，反应机理包括了两个途径：主要的途径是反式加成（该过程生成了有特殊几何构型的瞬态碳负离子）和次要的顺式加成过程（图示 10.2）。

主要的反式加成途径：

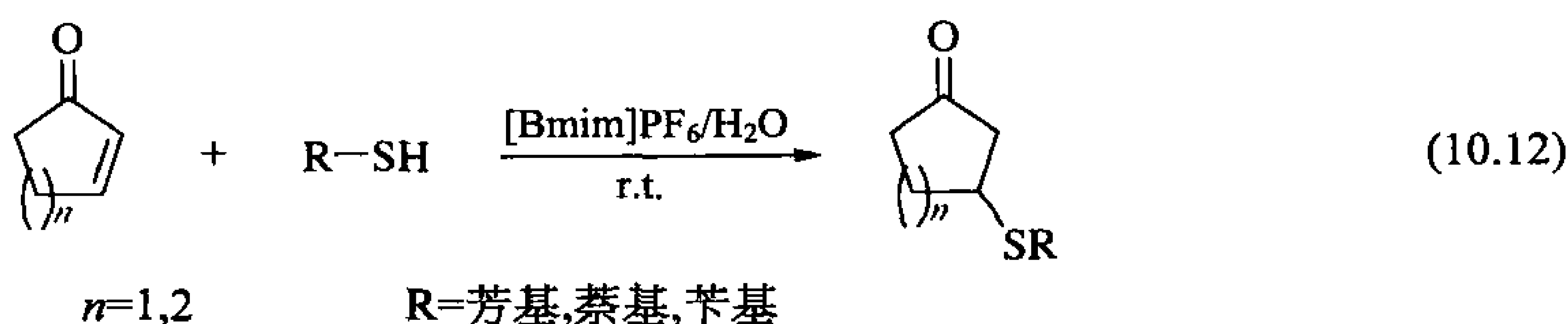


图示 10.2

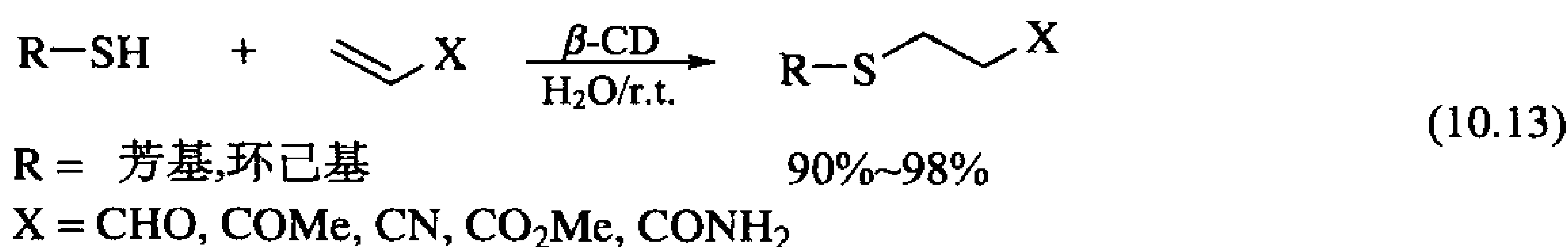
由四硫钼酸铵与烷基卤化物、硫代氰酸酯和二硫化物作用原位产生的硫醇盐在水中，中性条件下，可进行对 α,β-不饱和酯、腈和酮的共轭加成反应（反应式 10.11）[29]。硫醇的共轭加成反应也能在疏水的离子液体 [bmim]PF_6/水溶剂体系（2∶1）中进行，在温和与中性的条件下，不需任何酸催化剂，以高到定量的产率给出相应的 Michael 加成物，并有优异的 1,4-选择性（反应式 10.12）。采用离子液体有利于实现这个转化，而避免采用酸或碱催化剂[30]。已有报道，在水中能进行超分子催化的硫醇 Michael 加成反应，硫醇从 β-环糊精的仲位加成到 α,β-不饱和羰基化合物的伯位（反应式 10.13）[31]。没有观察到由不希望发生的聚合反应形成的产物；采用环糊精就不必使用酸或碱，而催化剂（β-环糊精）能回收和再利用。



(10.11)

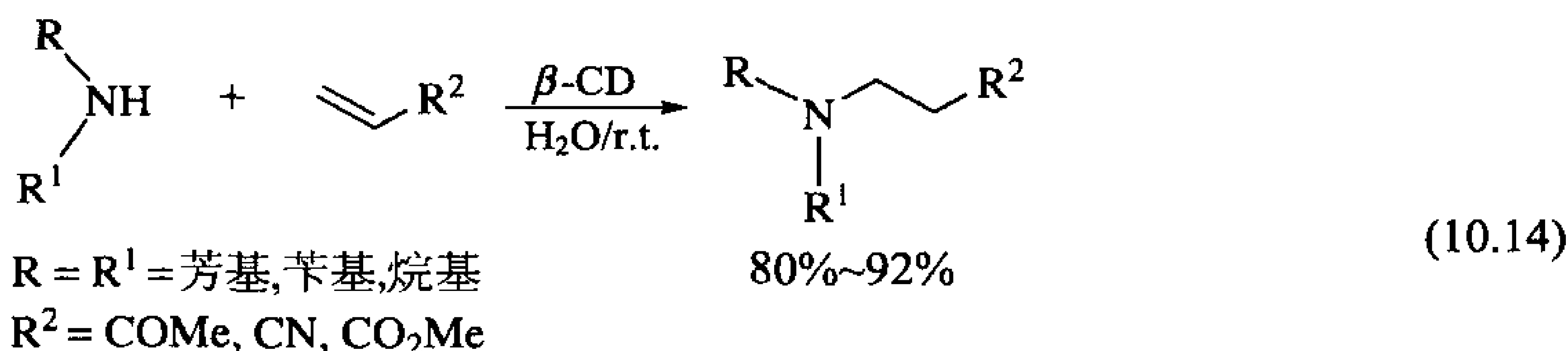


(10.12)

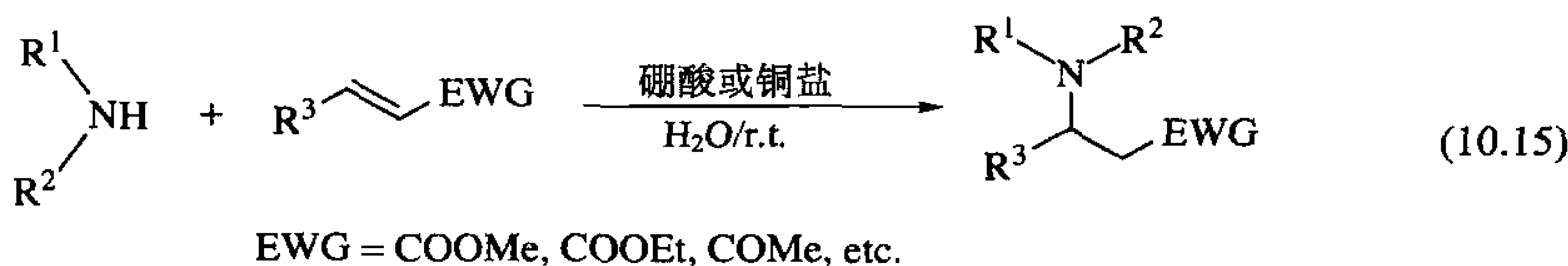


(10.13)

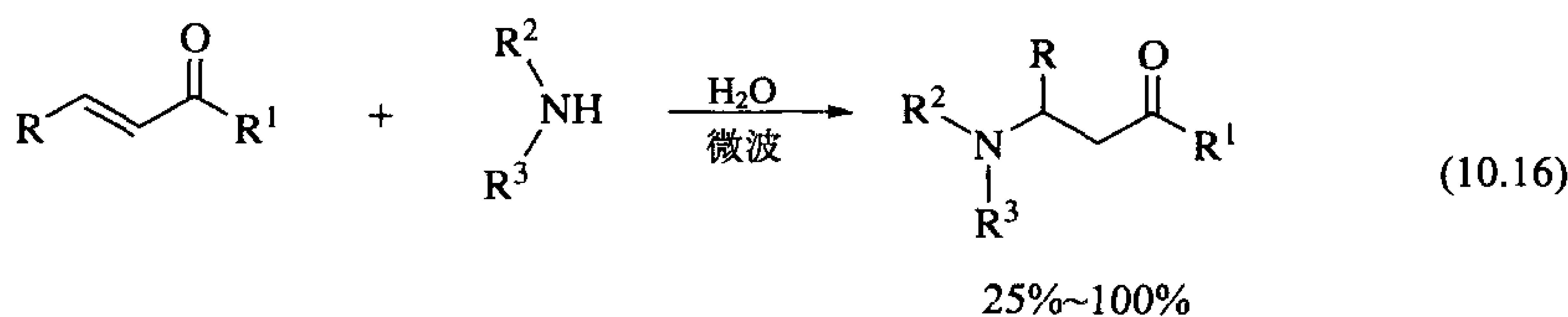
胺与 α,β-不饱和羰基化合物的水中 Michael 加成反应也能被 β-环糊精催化，在温和的条件下以优异的产率生成相应的 β-氨基化合物（反应式 10.14）[32]。在后续的反应中，β-环糊精能被回收和再利用而不失去活性。水-离子液体也可被用作溶剂[33]。现已发现，对脂肪胺在水中进行的这类反应，硼酸[34]和铜盐[35]是有效的催化剂（反应式 10.15）。芳香胺并不能有效地参与该反应。有水存在，微波照射下，实现了二级胺的快速 Michael 加成反应，产率从良好到优异（反应式 10.16）[36]。在无水和传统的加热条件下反应不进行，即使在长时间反应后，也仅得到很低的产率。采用伯胺或仲胺与乙烯基磺酸钠在水中进行 Michael 类型的加成反应为合成含磺酸酯的胺化合物开发了一条新的途径（反应式 10.17）[37]。反应中不用酸或碱。在水相催化反应时，水溶性的胺可被用作配体。



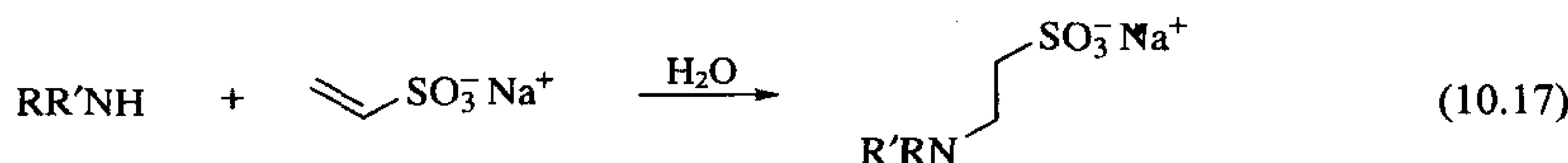
(10.14)



(10.15)

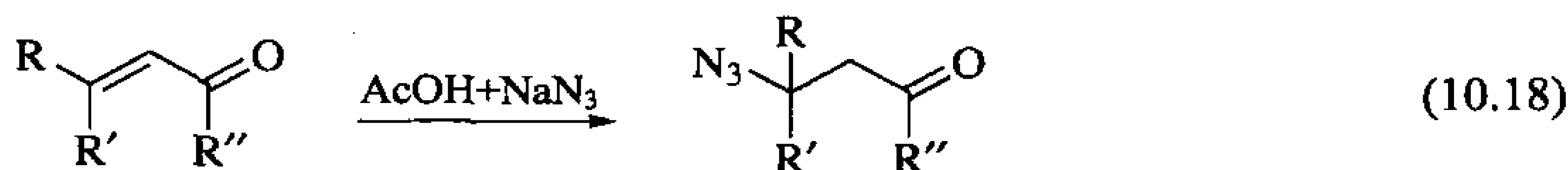


(10.16)



(10.17)

采用 NaN_3 和乙酸，可在水中进行叠氮离子对共轭体系的加成反应（反应式 10.18）[38]。有些反应进行得很快，而其他的反应则需 1～3 d 才能完成。Lewis 碱可催化叠氮离子对环状烯酮在水中的反应[39]。



(10.18)

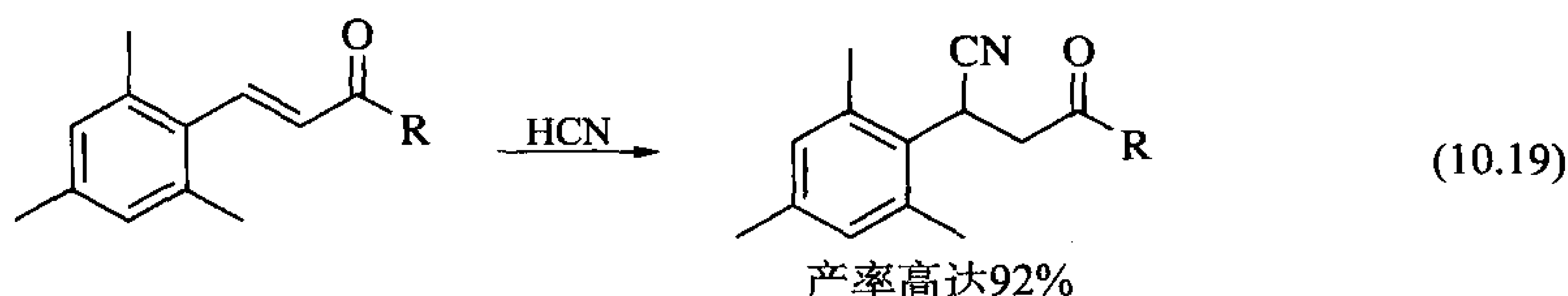
炔基酯、碳亲核试剂和三苯基膦在水介质中的反应可制备高稳定性的磷叶立德[40]。在丙酮/水（2：1）溶剂中，反应经过三苯基膦对乙炔基二羧酸二烷基酯的共轭加成，生成的乙烯基三苯基鏻盐经历与碳亲核试剂的 Michael 加成反应给出相应的高稳定性的磷叶立德。

10.4　形成 C—C 键

离域的碳负离子是软的，很容易在水中与不饱和羰基化合物进行共轭加成反应。例如，对于不稳定的碳负离子，对应的正离子能明显地影响其软度和硬度。选择软金属为对应离子能极大地增加这类碳负离子的软度，使得在水介质中进行共轭加成反应成为可能。

10.4.1　氢化氰的加成

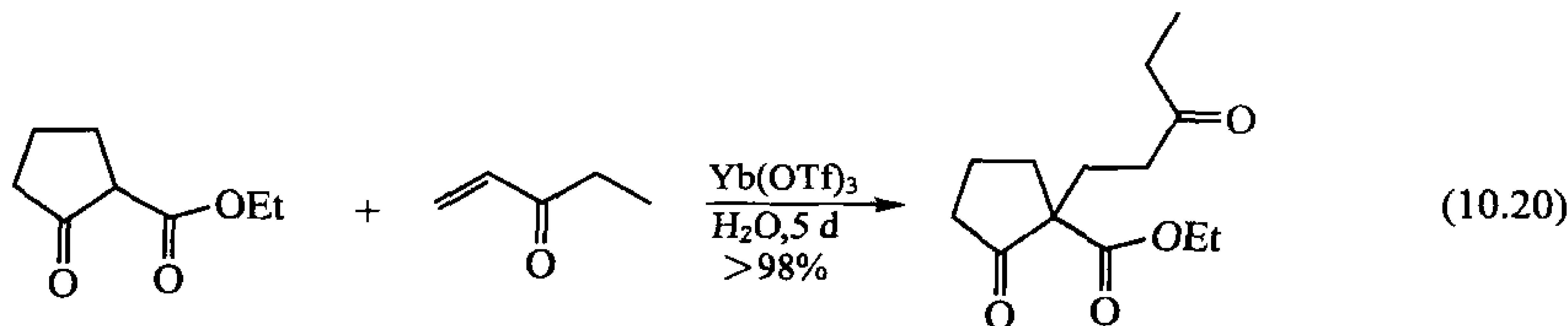
在水介质中，从 KCN 和乙酸原位产生的氢化氰对 β-三甲苯基酮的共轭加成反应，以高产率给出相应的羰基腈化合物（反应式 10.19）[41]。



(10.19)

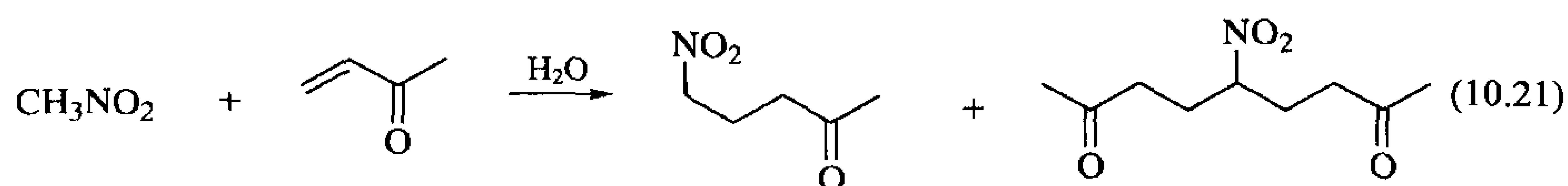
10.4.2　α-羰基化合物的加成

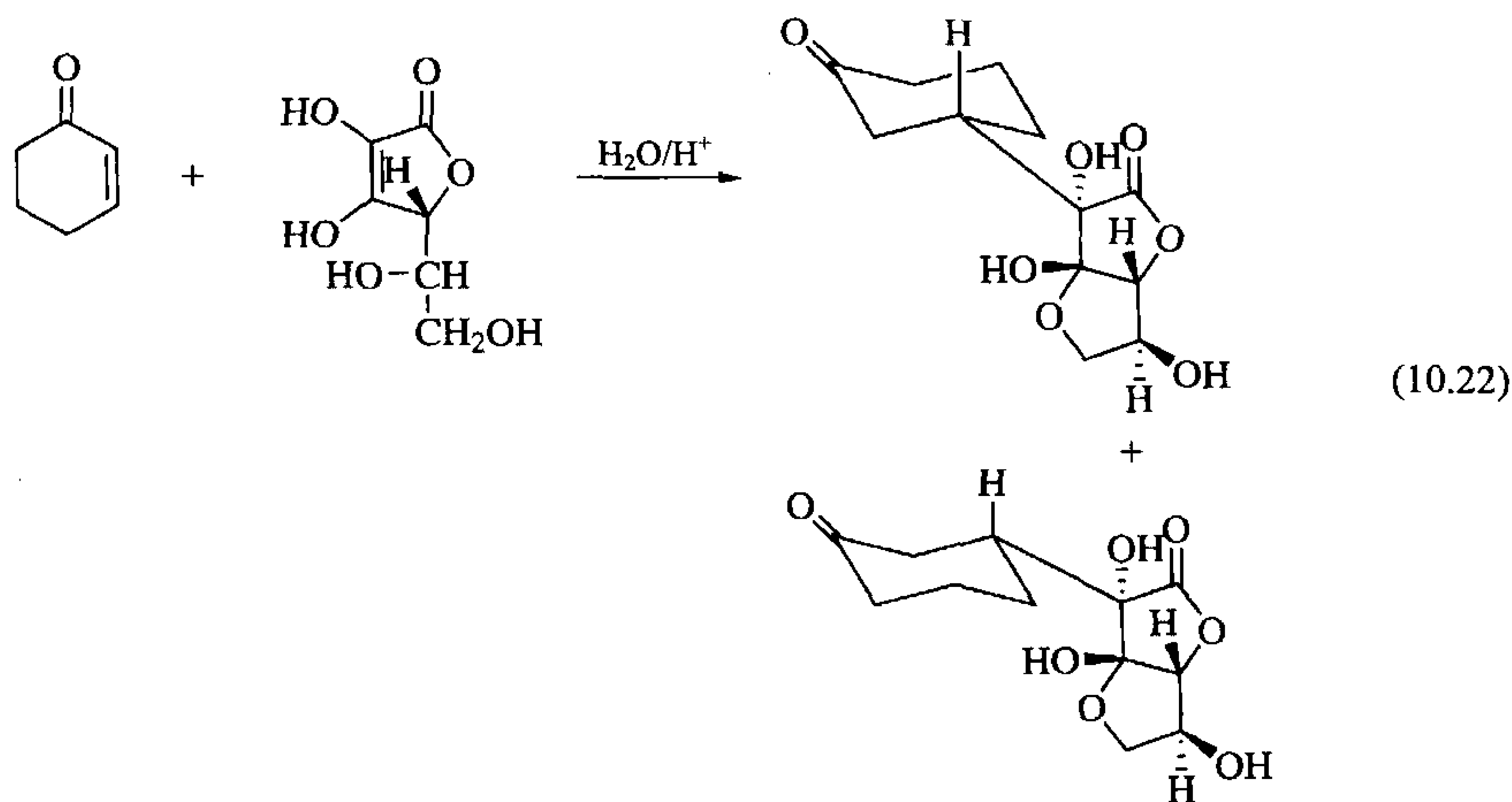
20 世纪 70 年代，Hajos[42] 和 Wiechert[43] 分别独立报道了 2-甲基环戊烷-1,3-二酮与乙烯基酮的水中 Michael 加成反应，给出相应的共轭加成产物，而不需采用碱催化剂。Michael 加成反应产物进一步环化成五/六元环体系。与在甲醇中需使用碱相比，水作溶剂明显有利于反应的产率和产物的纯度。在 2-甲基环己烷-1,3-二酮与乙烯基酮的 Michael 加成反应中也发现了类似的反应活性的增加，反应最后给出光学纯的 Wieland-Miescher 酮[44]。但是，反应需要更强烈的条件。Deslongchamps 将水相 Michael 加成反应扩展到丙烯醛[45]。研究结果已被应用于 13-α-甲基-14-α-羟基甾族化合物的合成。加入三氟甲磺酸镱 [$Yb(OTf)_3$] 能进一步提高水中 Michael 加成反应的速度（反应式 10.20）[46]。

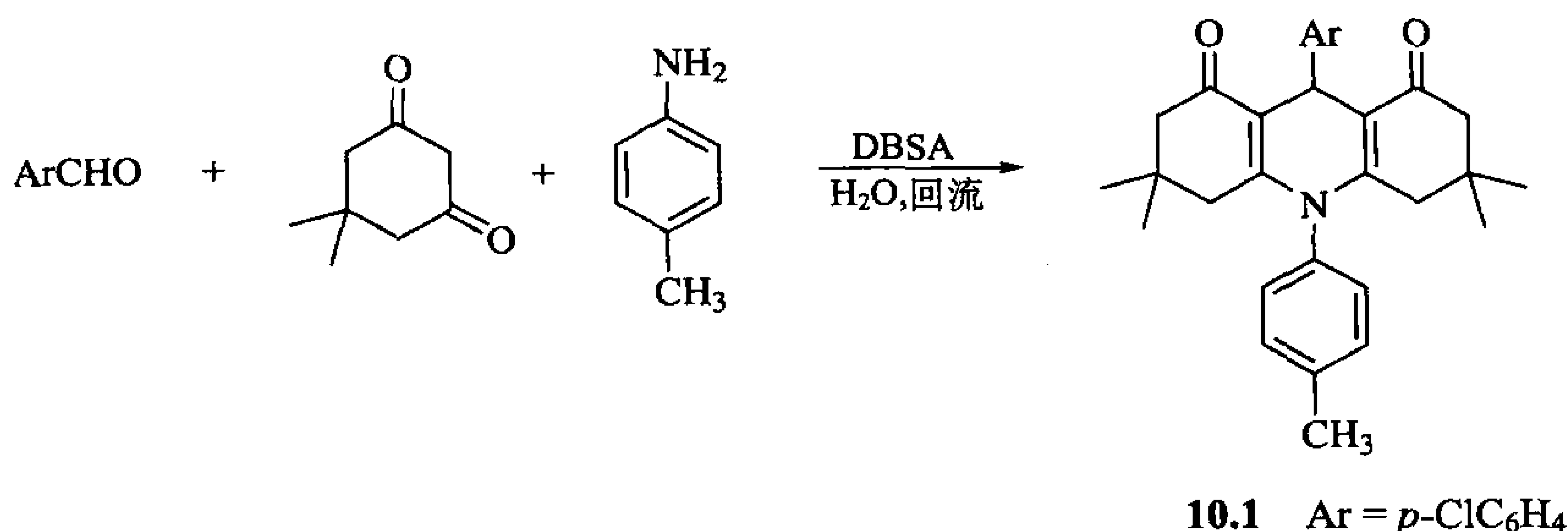


(10.20)

Lubineau 报道，当反应介质从非极性的有机溶剂改变为水时，在硝基甲烷与丁基-2-酮的反应中可观察到明显的水对 Michael 加成反应的加速作用（反应式 10.21）[47]。添加物，如葡萄糖和蔗糖，能进一步增加反应速度。在以无机酸而不是碱作催化剂时，抗坏血酸与环己烯酮间的 Michael 加成反应能高效地在水中进行（反应式 10.22）[48]。采用 *p*-十二烷基苯磺酸作为 Brönsted 酸-表面活性剂结合类型的催化剂，在水介质中实现了 1,8-二氧六氢吖啶的一锅清洁合成（图示 10.3）[49]。这样，5,5-二甲基-1,3-环己烷二酮与 4-甲基-苯胺和 4-氯苯甲醛的 Knoevenagel 反应/共轭加成/环化/消除反应串联结合在一起给出 9-(4-氯苯基)-3,4,6,7,9,10-六氢-3,3,6,6-四甲基-10-(4-甲基苯基)-1,8-(2*H*, 5*H*)-吖啶二酮（**10.1**）。



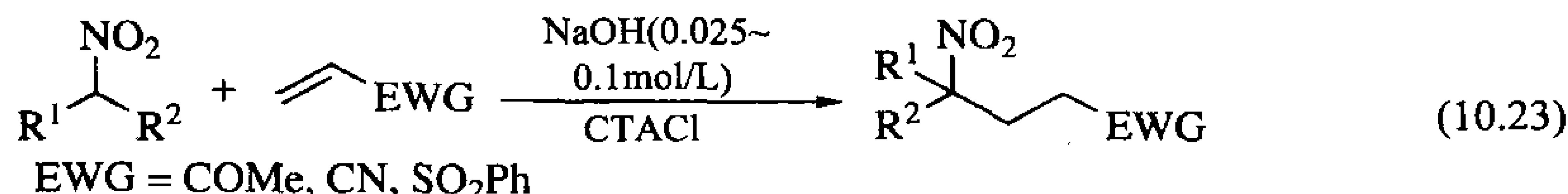




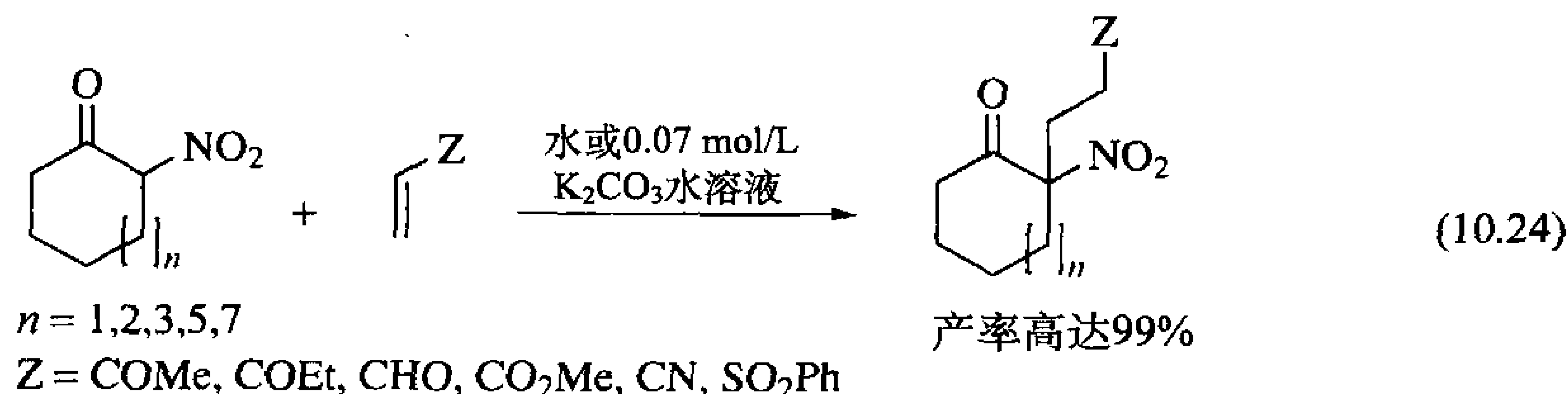
图示 10.3

Musaliar 及其合作者研究了在含有十六烷基三甲基溴化铵的水胶束介质中进行的亚苄基苯乙酮和亚苄基丙酮与乙酰乙酸乙酯、硝基甲烷和乙酰丙酮的 Mi-

chael 反应[50]。各种硝基烷烃与亲电烯烃的 Michael 反应能在含有十六烷基三甲基氯化铵的 NaOH 水溶液（0.025～0.1 mol/L）中进行，不必加入任何有机溶剂（反应式 10.23）[51]。

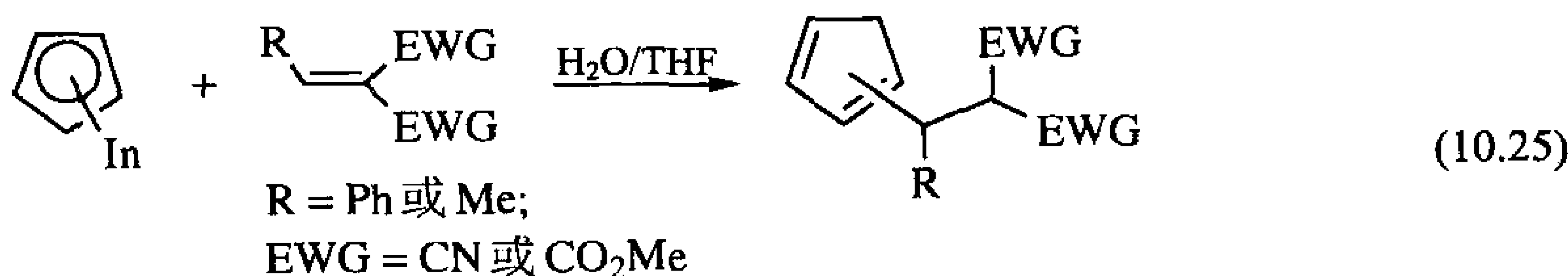


Jenner 研究了某些特殊的 Michael 和 Hanry 反应的动压效应（kinetic pressure effect），他们发现，在硝基甲烷与甲基乙烯基酮之间的 Michael 反应中观测到的活化体积与电致伸缩效应（electrostriction effect）的数值有很大关联性。在镧系试剂催化的反应中该数值最高，而在碱催化的反应中最低。在后一种情况，逆反应对压力不敏感[52]。最近，Kobayashi 及其合作者报道了高效 Lewis 酸催化的水中不对称 Michael 加成反应[53]。在水中，室温下，不需任何另加催化剂，或在非常稀的碳酸钾水溶液中，很多不饱和的羰基衍生物都能与 α-硝基环烷酮进行选择性 Michael 加成反应（反应式 10.24）[54]。



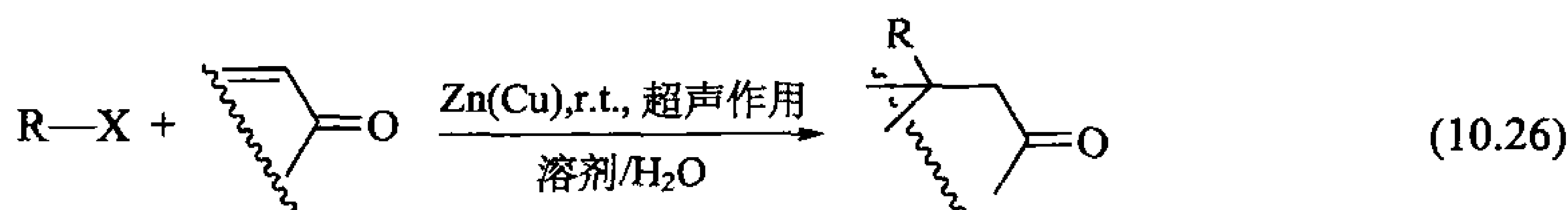
10.4.3　烯丙基的加成

已有报道，铟参与的烯丙基溴与 1,1-二氰基-2-芳基乙烯的 Michael 加成反应在水介质中能顺利进行[55]。同样，环戊二烯基铟(Ⅰ)以 Michael 反应的形式加成到缺电子的烯烃给出取代的环戊二烯（反应式 10.25）[56]。

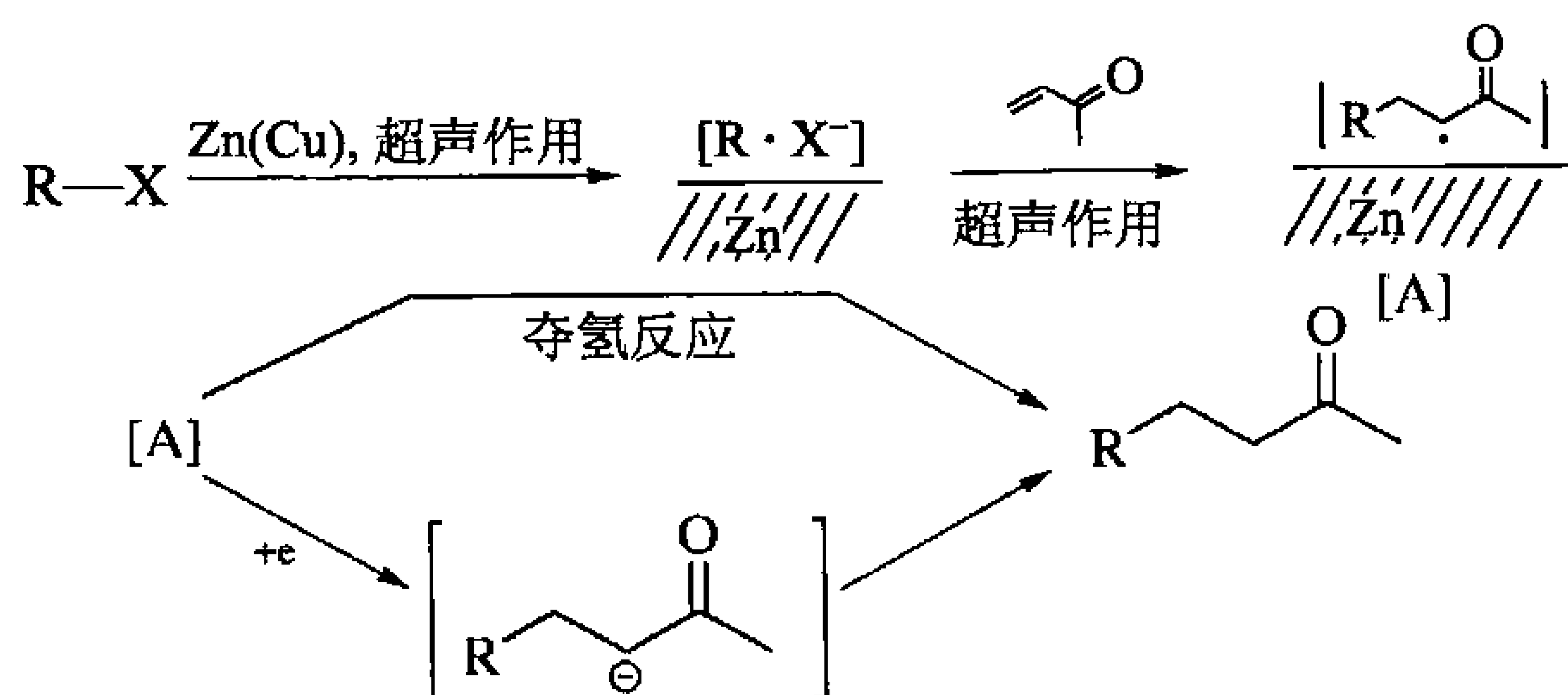


10.4.4　烷基的加成

Luche 报道，当采用锌-铜合剂时，烷基卤化物与共轭羰基化合物和腈在超声波作用下反应以良好的产率给出 1,4-加成产物（反应式 10.26）[57]。

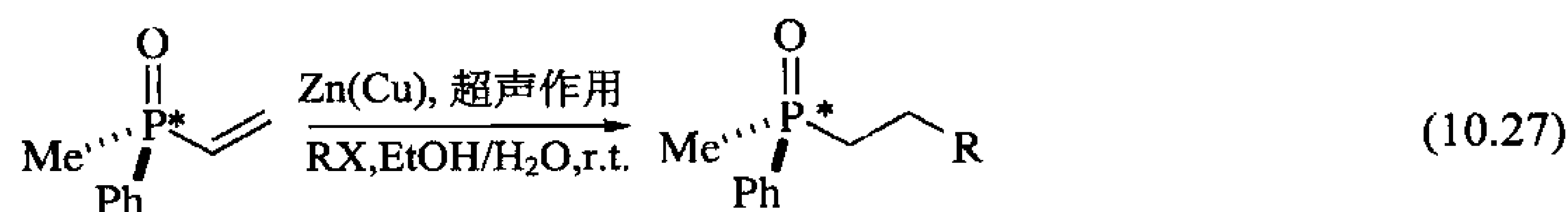


在这些反应中，观察到中等的非对映选择性，得到非对映异构体的混合物[58]。卤化物的活性按以下次序排列：叔卤化物＞仲卤化物≫伯卤化物，同时，碘化物＞溴化物（氯化物不反应）。最佳溶剂体系是水/乙醇。可以假定，反应在超声波条件下经历了在金属表面发生的自由基反应历程。曾试图以分子内反应的形式抓住中间体［A］，但仅得到非常低产率的环化反应产物（图示 10.4）[59]。



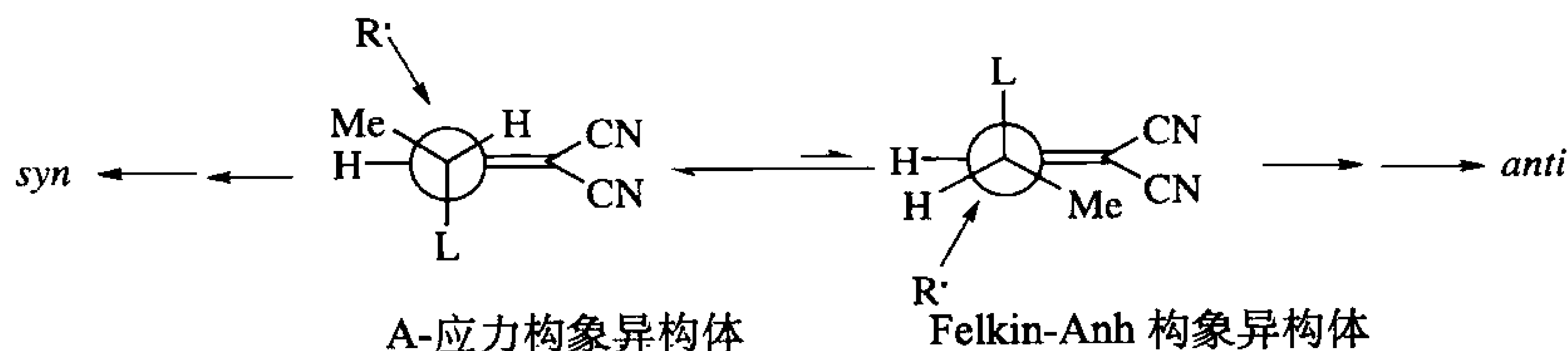
图示 10.4

乙烯基氧膦也能进行类似的加成反应。当采用光活性的乙烯基氧化膦时，能得到 P-手性烷基氧化膦，而依旧保持磷手性中心的构型（反应式 10.27）[60]。

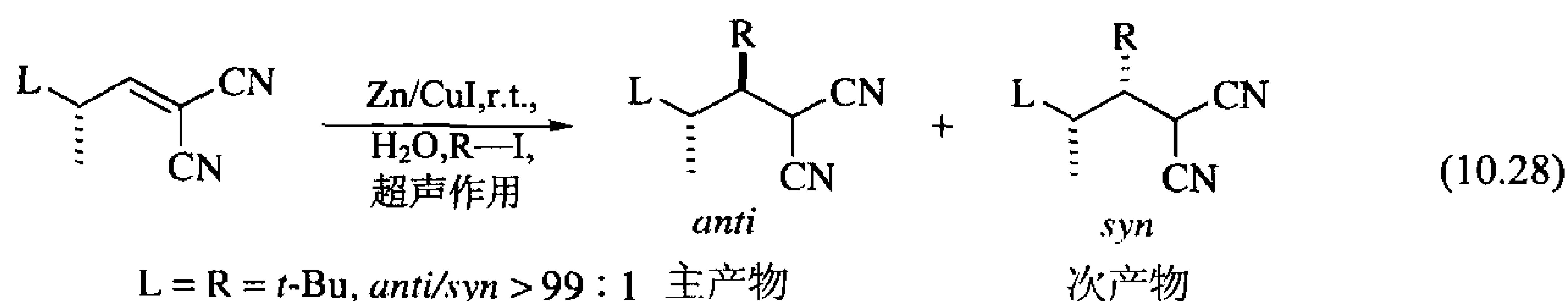


(10.27)

Giese 研究了与这类共轭加成有关的水中非对映选择性反应（反应式 10.28）[61]。如果进攻的自由基体积大，*anti*-异构体是主要产物。以烯烃中较稳定的“A-应力（A-strain）”构象异构体与较不稳定的“Felkin-Ann”构象异构体相比，设想“A-应力”构象异构体与大体积烷基自由基的反应慢，这就可以解释产物以 *anti*-异构体为主的实验结果（图示 10.5）。采用一类新的硅胶负载的锌-铜复合基质能极大地促进烷基碘化物对烯基腈的水中加成反应[62]。与 ω-氯代烷基碘化物的共轭加成反应生成环腈作为环化反应的前体，为合成环状烯基腈提供了一个少有的环合方法。

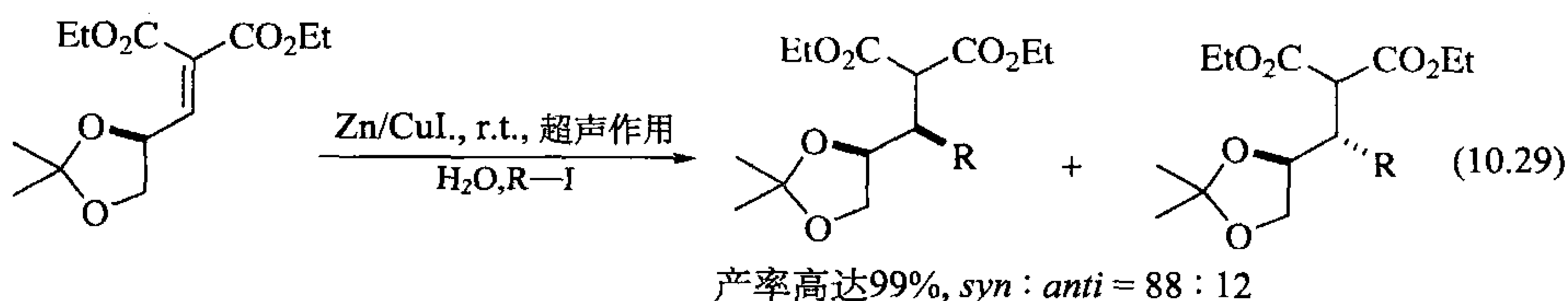


图示 10.5



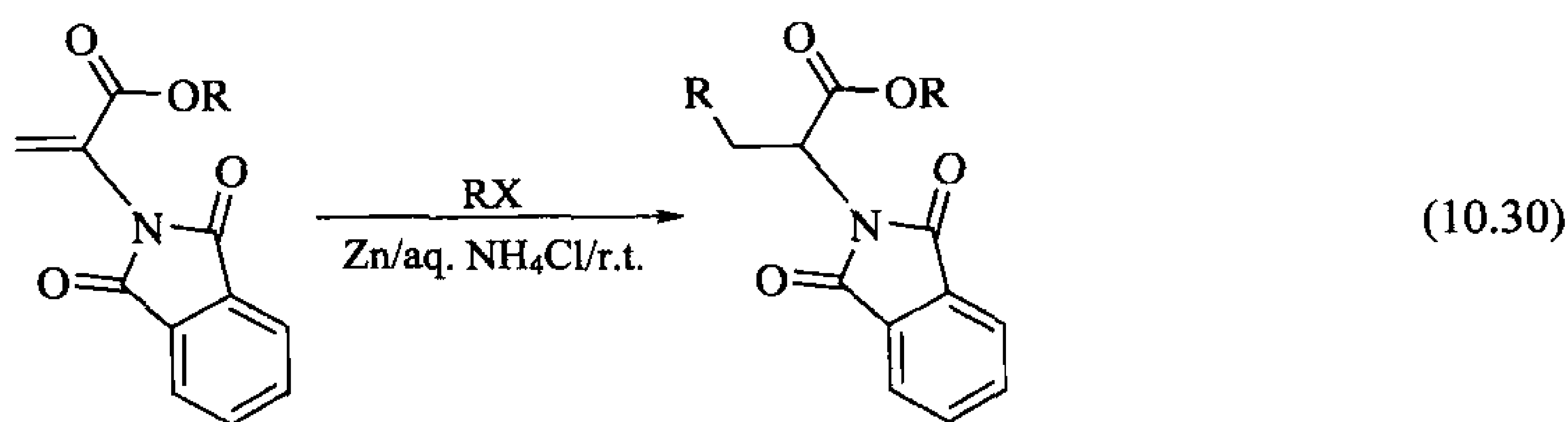
(10.28)

Suares 及其合作者研究了在水介质中超声波诱导的锌-铜促进的烷基碘化物与手性 α,β-不饱和体系的非对映选择性 1,4-加成反应：与（Z)-异构体的反应给出良好的非对映选择性，而与（E)-异构体的反应则是非立体选择性的[63]。与手性 γ,α-二氧杂环戊基-α,β-不饱和酯的 1,4-加成反应的产率良好（51%～99%）(反应式 10. 29)[64]。

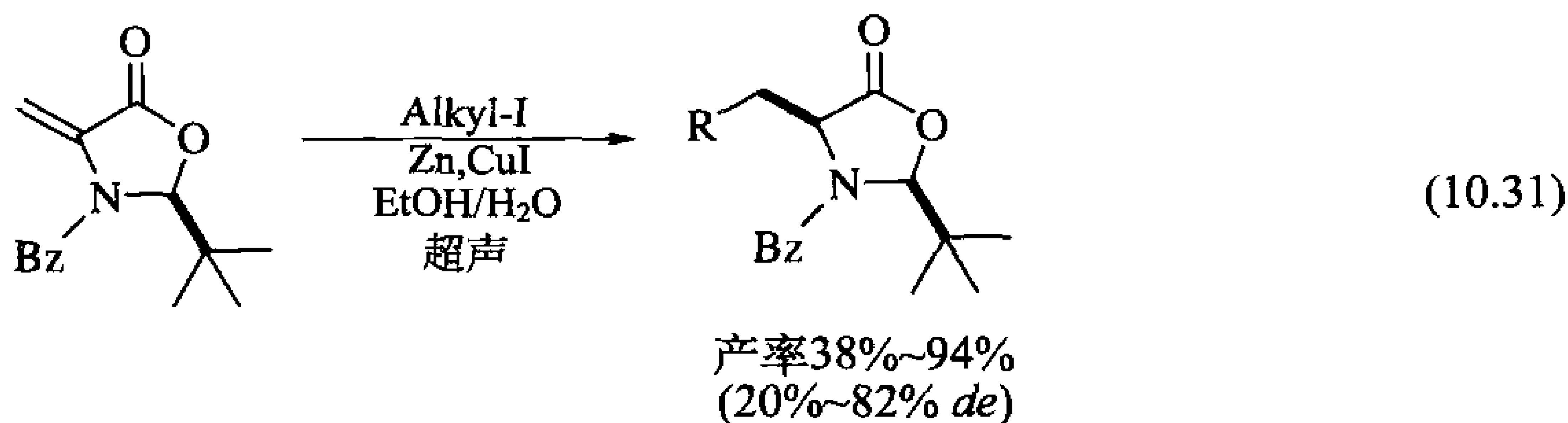


(10.29)

Li 及其合作者报道了在 NH_4Cl 水溶液中，锌参与的烷基对烯胺的共轭加成反应，给出 α-氨基酸衍生物（反应式 10. 30)[65]。Miyabe 等[66] 以及 Jang 和 Cho[67] 报道了铟参与的由烷基碘生成的烷基自由基对 α,β-不饱和酮、酯和腈的水相加成反应。近来已有报道，通过这类烷基碘化物的高度非对映选择性水相 1,4-共轭加成反应，从手性亚甲基噁唑烷酮出发合成了对映异构纯的天然和非天然氨基酸（反应式 10. 31)[68]。锌-铜促进的共轭加成反应显示出高度化学选择性，从而有可能采用官能化的碘化物在短的反应时间内以良好的产率得到单一的非对映异构体。



(10.30)

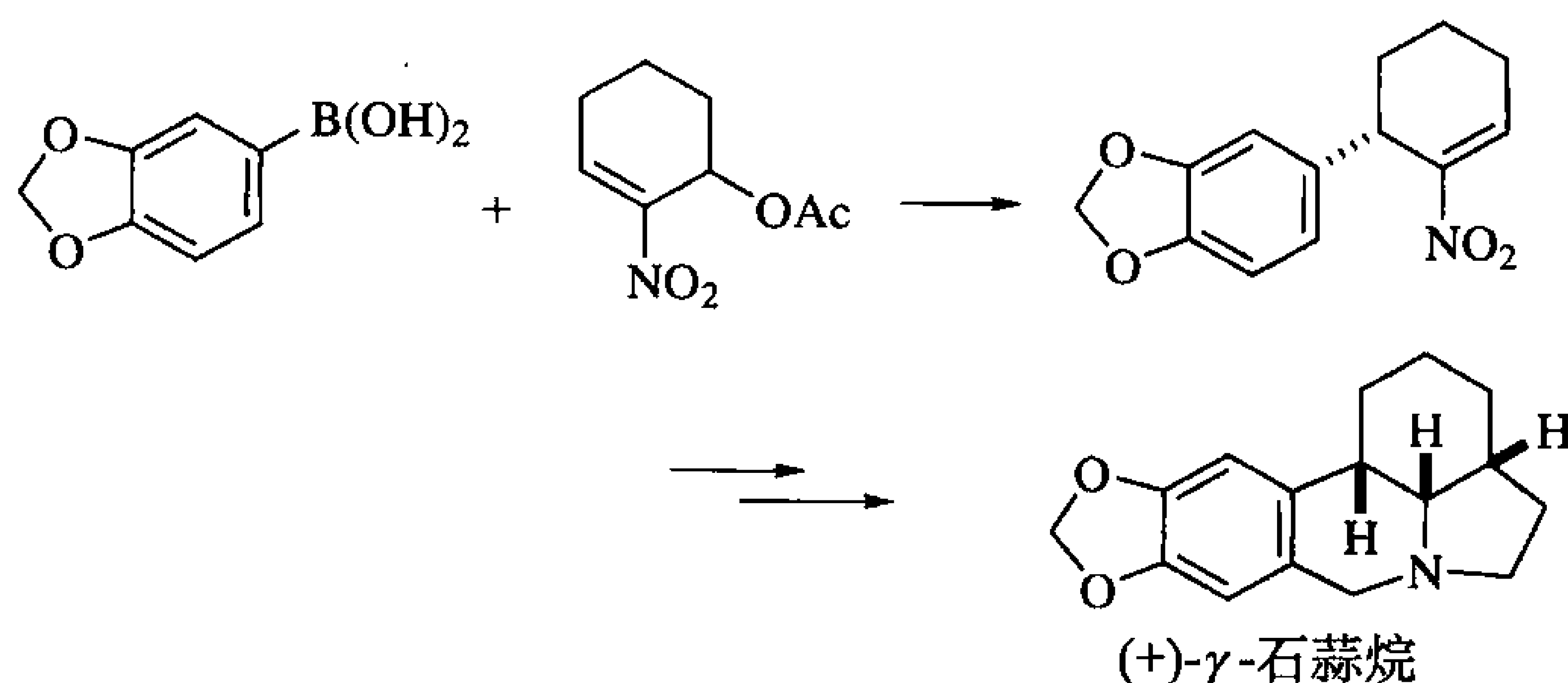


(10.31)

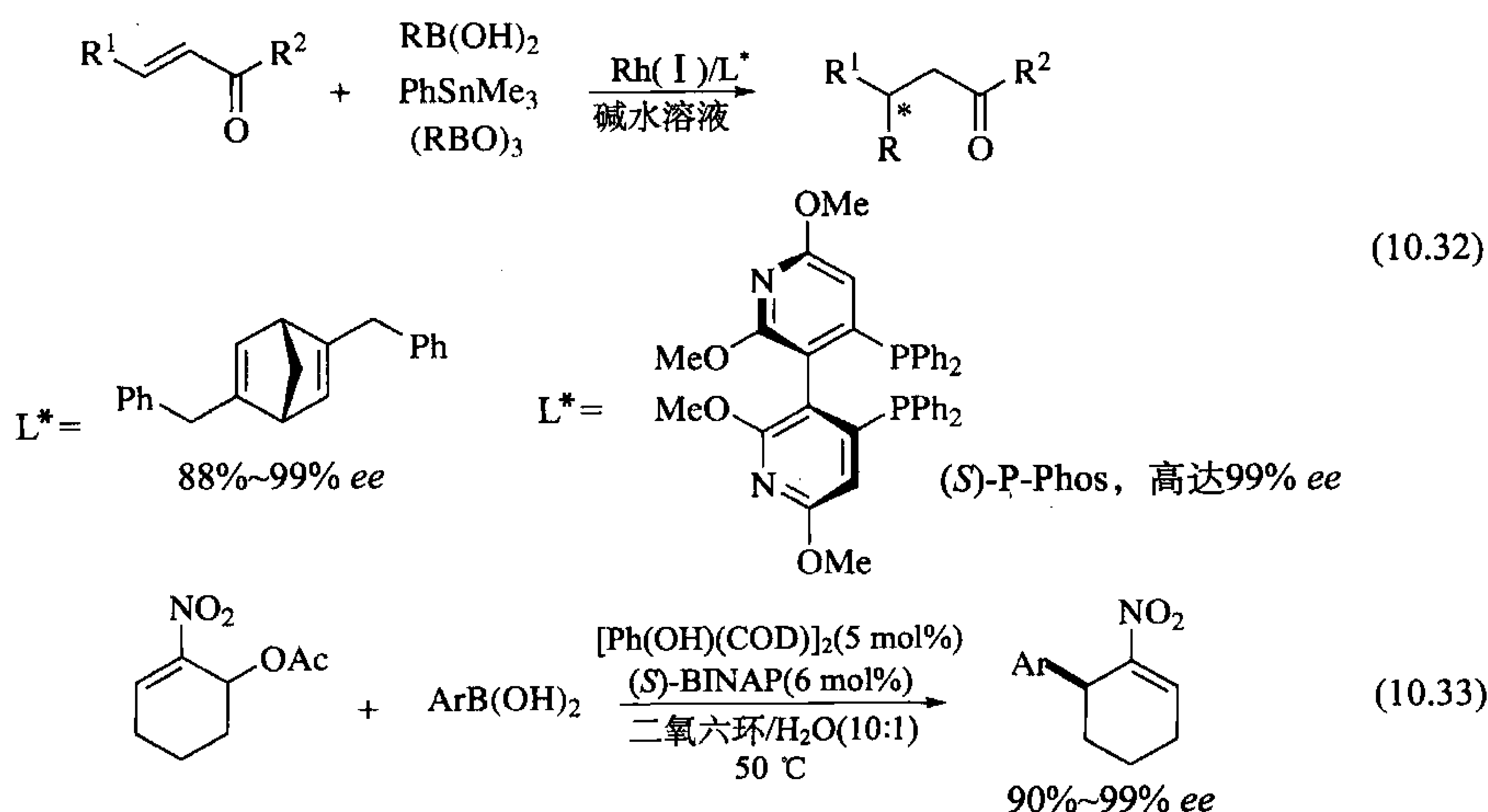
10. 4. 5　乙烯基和芳基的加成

Miyaura 及其合作者[69]报道，在水溶剂中 50 ℃下，Rh(Ⅰ) 催化的芳基-或 1-烯

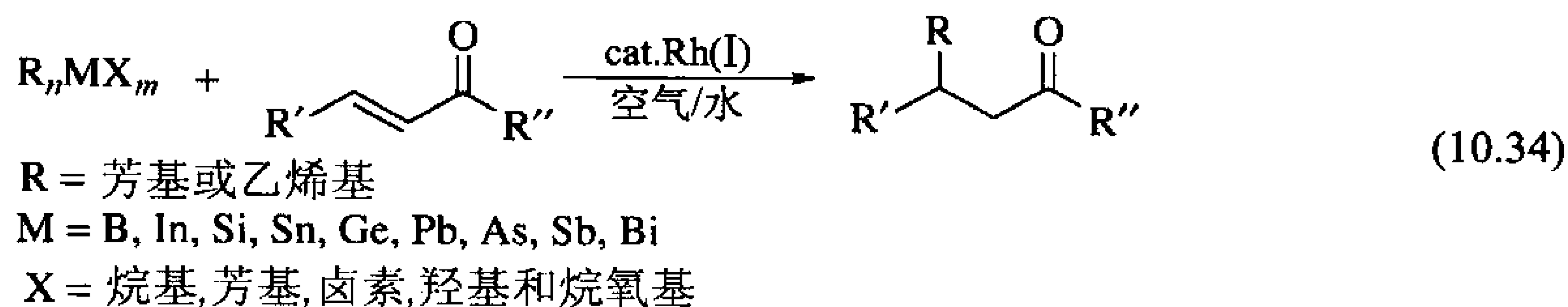
基硼酸 $RB(OH)_2$，对烯酮的共轭加成反应产率很高。(acac)Rh$(CO)_2$ 与 dppb 结合是非环和环状烯酮加成反应的高效催化剂。例如，在有 (acac)Rh$(CO)_2$ 和 dppb 时，在甲醇水溶液中，$PhB(OH)_2$ 与 2-辛烯-4-酮的反应得到 96%产率的 2-苯基-4-辛酮。自那时起，与共轭加成反应，包括不对称加成反应，有关的硼化学得到广泛研究，其中最突出的是 Hayashi 及其合作者的工作[70]。例如，在二氧六环/水中 100 ℃下，α,β-不饱和酮与过量的芳基硼酸反应，高产率地生成相应的产物，*ee* 值高达 99%，催化剂是由 Rh(acac)(C_2H_4) 和 (3S)-4,4′-双(二苯基膦基)-2,2′,6,6′-四甲氧基-3,3′-联吡啶原位生成的 [(S)-P-Phos]（反应式 10.32）[71]。带有 Michael 受体烯烃侧基的硼酸酯能加成到降冰片烯和环化给出茚类化合物，产率在 62%～95%，非对映异构体过量大于 20∶1[72]。反应被碱和配体加速[73]。一个有兴趣的应用是 2-硝基-环己烯-2-醇酯的假不对称烯丙基芳基化反应，先以不对称加成反应的形式出现，接着是消除反应（反应式 10.33）[74]。应用该反应已实现了生物碱 (+)-γ-石蒜烷 (lycorane) 的精妙合成（图示 10.6）。



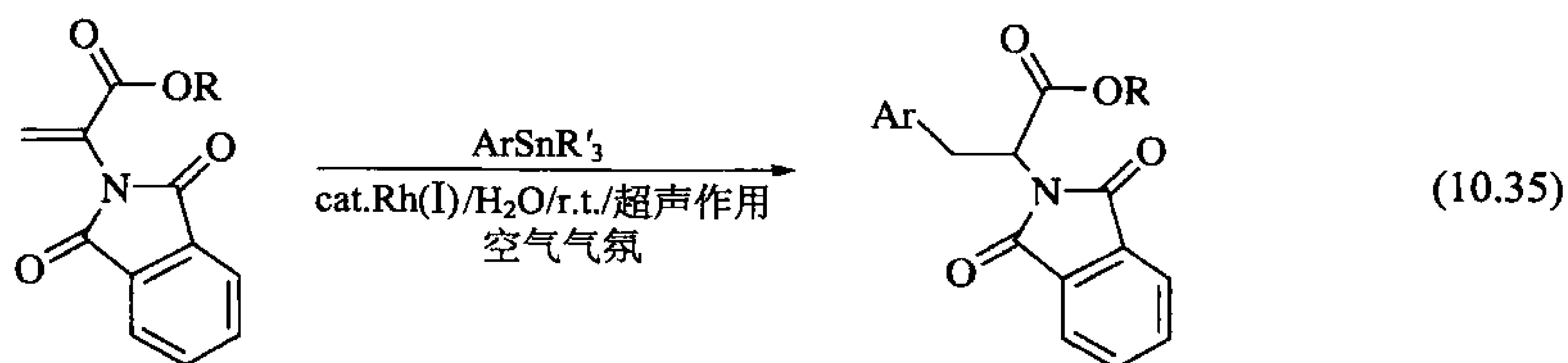
图示 10.6



Li 及其合作者考察了在空气和水中各种芳基和乙烯基有机金属试剂对 α,β-不饱和羰基化合物的加成反应。已经发现，$Rh_2(COD)_2Cl_2$ 和 $Rh(COD)_2BF_4$ 都是有效的[75]。除有机硼化合物外，有机金属试剂还包括：有机锡[76]、有机铟、有机锑[77]、有机铅[78] 和有机硅化合物（芳基卤硅烷和芳基硅醇）（反应式 10.34)[79]。对于共轭加成反应，酮（线型或环状）和酯都可作为有效的拉电子官能团。当含有无论是单或是双取代的不饱和 C＝C 键时，反应进行得非常快。对于单取代衍生物，在某些情况下，得到产物的混合物，既有共轭加成反应，也有 Heck 类型反应的产物。而对于三取代的衍生物，或者观察不到反应，或者产物的产率非常低。在空气和水中采用 α-氨基丙烯酸酯发展了合成 α-氨基酸的新方法（反应式 10.35)[80]。铑催化的硼酸与 α-取代的活泼烯烃的反应在水中进行得很顺利，成为合成外消旋 2-取代丁二酸酯和 β-氨基酸衍生物的有效方法。催化剂 [$Rh(COD)Cl_2$]（COD＝环辛-1,5-二烯）与十二烷基硫酸钠（SDS）结合使用作为相转移催化剂。在含水溶剂（二氧六环/水＝10∶1）中，有机硅氧烷与 α,β-不饱和羰基化合物的共轭加成反应，能被阴离子铑络合物（[$Rh(COD)(MeCN)_2$]BF_4，2 mol%）催化，给出 72%～97%产率的芳基化产物[81]。



(10.34)



(10.35)

铑催化硼酸与活泼烯烃的 Heck 类型偶联反应能在水乳液中进行[82]。在室温下，水溶性的 t-丁基两亲铑络合物即能催化芳基硼酸和活泼烯烃的偶联反应，以高的产率和优异的选择性给出 Heck 类型反应产物。必须加入 2 当量的烯烃反应底物，可以假定，在反应中，1 当量的底物是作为水的受体而不参加反应。

10.4.6 炔基的加成

炔基的加成已在关于炔烃的第 4 章中论述。

10.4.7 其他的共轭加成反应

共轭羰基化合物的氢氰化反应是相关的一类反应[83]。通常，这类反应是在

水条件下进行。例如，在有乙酸的条件下，活泼烯烃与 KCN 或 NaCN 的氢氰化反应能在乙醇水溶液中进行，这在 Lapworth 的早期工作中已有报道（反应式 10.36）[84]。

$$PhCH{=}C(CO_2Et)_2 \xrightarrow[aq.EtOH]{NaCN/HOAc} PhHC(CN)-CH(CO_2Et)_2 \quad \text{产率93\%~96\%} \qquad (10.36)$$

10.5 其他反应

10.5.1 还原偶联反应

通过丙烯腈的电氢化二聚反应（electrohydrodimerization，EHD）制备己二腈的方法是一个重要的工业过程。己二腈被用作合成六次甲基二胺和己二酸的前体以及制备尼龙-66 聚合物的单体。己二腈的年产量约为 1 000 000 t[85]。虽然早在 20 世纪 40 年代已开始了有关的研究[86]，但是，只是在 Baizer（Monsanto 公司）开发了负载电解液的十多年后，才使从丙烯腈经电还原反应偶联成己二腈的路线商业化。当某些季铵盐（quaternary ammonium salt，QAS）（如 *p*-甲苯磺酸四乙基铵）的浓溶液与铅或汞阴极共同使用时，能得到 90%产率的己二腈（反应式 10.37）[87]。开始，Monsanto 公司对 EHD 过程采用隔离池（divided cell）的工艺，但是，因为隔离池工艺过程有一些不足，不久即被非隔离池技术代替[88]。非隔离池体系包括：采用镉阴极和碳钢阳极，在混合的磷酸钠-硼酸钠电解液中进行丙烯腈稀溶液的电解过程。加入季铵盐是选择性合成己二腈的最基本的条件。

$$2\ CH_2{=}CHCN + 2H_2O \xrightarrow{2e^-} NC(CH_2)_4CN + 2\ ^-OH \qquad (10.37)$$

在饱和 $NH_4Cl/H_2O/THF$ 溶液中，室温下，锌参与的 1,1-二氰基-烯烃的还原二聚环化反应以良好的产率给出官能化的环戊烯。反式异构体是主要产物（反应式 10.38）[89]。

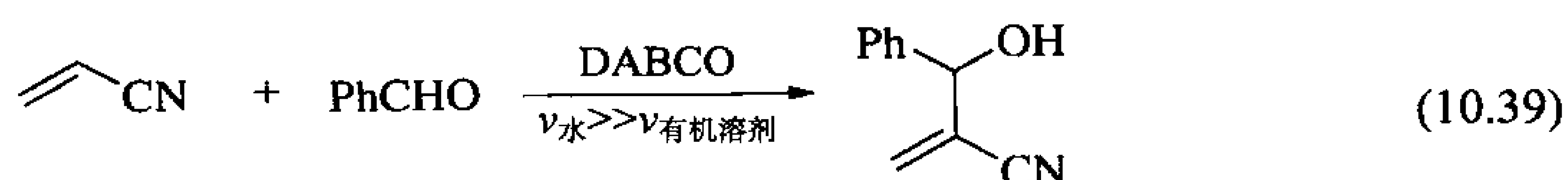
$$Ar(R)C{=}C(CN)_2 \xrightarrow[THF\text{-}NH_4Cl(aq.)]{Zn} \textit{cis} + \textit{trans} \qquad (10.38)$$

*cis*和*trans*总产率54%~90%

trans:*cis*高达84∶16

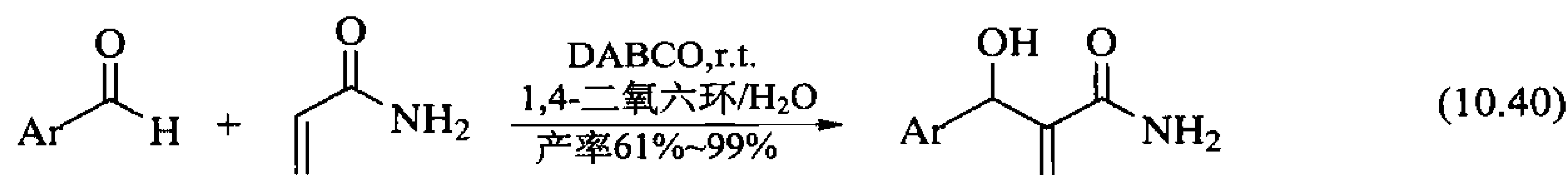
10.5.2　Baylis-Hillman 反应

氮-亲核试剂进行的 Michael 加成反应已有报道。以取代的吡啶为氮-亲核试剂，定量地研究活泼烯烃的水中 Michael 加成反应[90]。报告研究了反应的决速步骤。有叔胺存在时，活泼烯烃与醛的反应，即所谓 Baylis-Hillman 反应，生成合成上有用的烯丙基醇[91]。但是，一般反应非常慢，需要数天才能完成。近来，Augé 等详细研究了水介质中的反应[92]。已观察到，当反应在水中进行时，反应活性有明显的增加（反应式 10.39）。碘化锂或碘化钠的加入进一步增加了反应活性。大多数被研究的反应都以 1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷（1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane，DABCO）为催化剂。



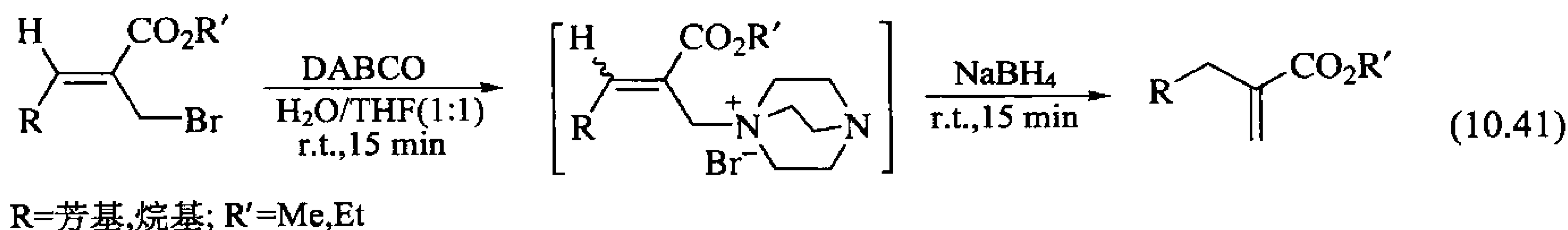
(10.39)

采用等当量的碱催化剂 DABCO 和水作反应介质可以克服通常在 Baylis-Hillman 反应中所遇到的问题，如低的反应产率和长的反应时间[93]。丙烯酰胺与芳香醛的反应生成相应的 3-羟基-2-亚甲基丙酰胺，产率为 61%～99%（反应式 10.40）[94]。

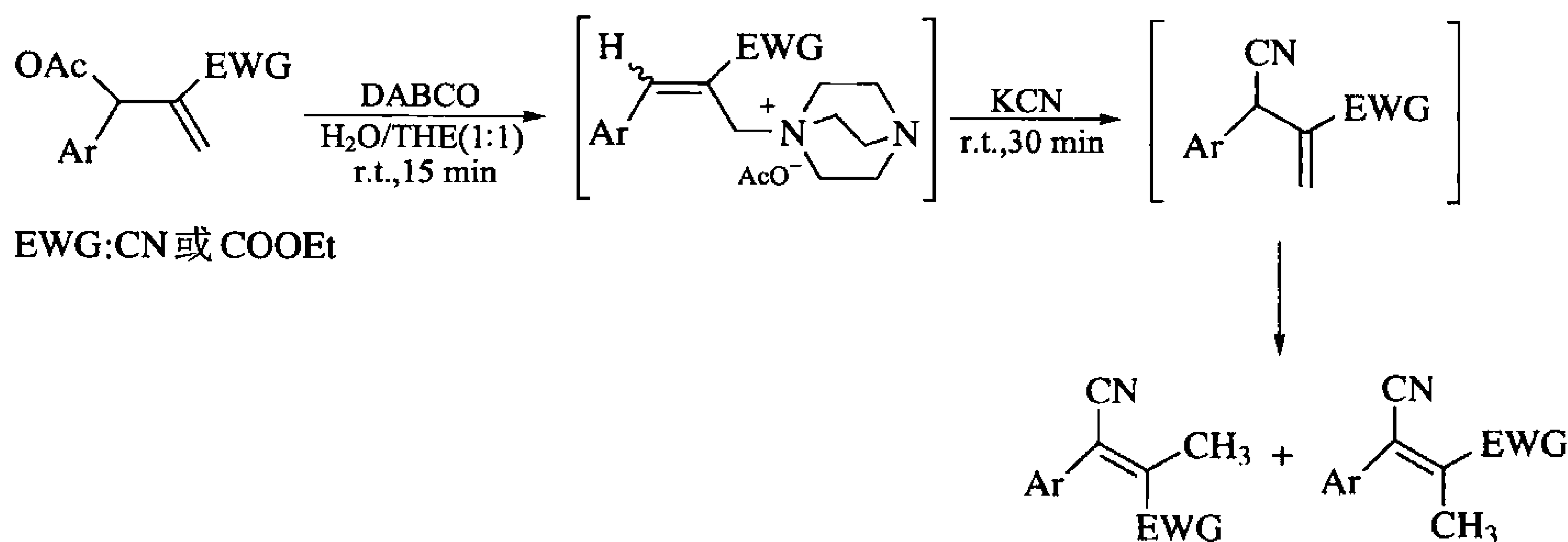


(10.40)

以水为反应介质，若有 DABCO 存在，$NaBH_4$ 中的氢离子与（2*Z*)-2-(溴甲基)烯-2-醇酯和 2-(溴甲基)烯-2-腈能分别进行区域选择性的亲核加成反应，实现了 2-亚甲基烷基酸酯和烷基腈的简易合成（反应式 10.41）[95]。在水/THF 中，Baylis-Hillman 乙酸酯与 DABCO 形成的盐与对甲苯磺酰胺反应以良好的产率给出 *N*-对甲苯磺亚胺的 Baylis-Hillman 加成物[96]。同样，从 Baylis-Hillman 乙酸酯原位产生的 DABCO 盐与 KCN 在水/THF 中反应生成 3-氰基-2-甲基肉桂酸乙酯或 3-氰基-2-甲基肉桂腈，反应产率良好（图示 10.7）。

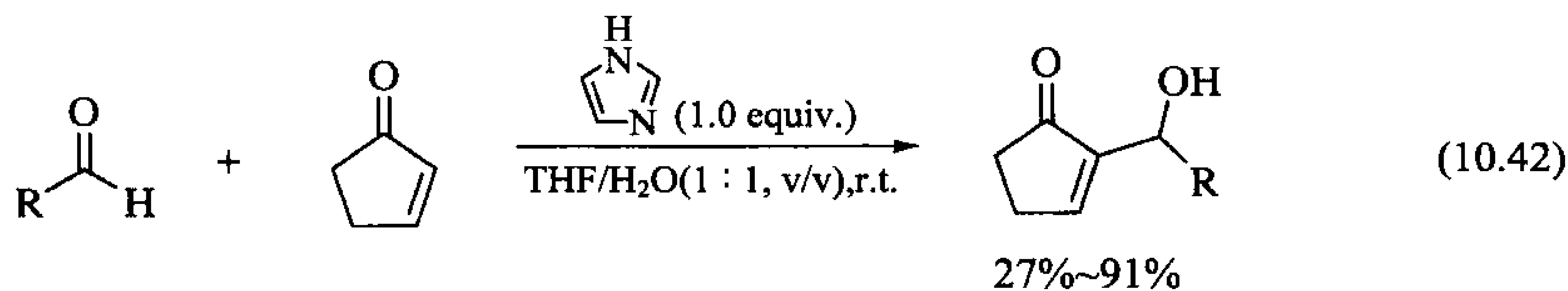


(10.41)

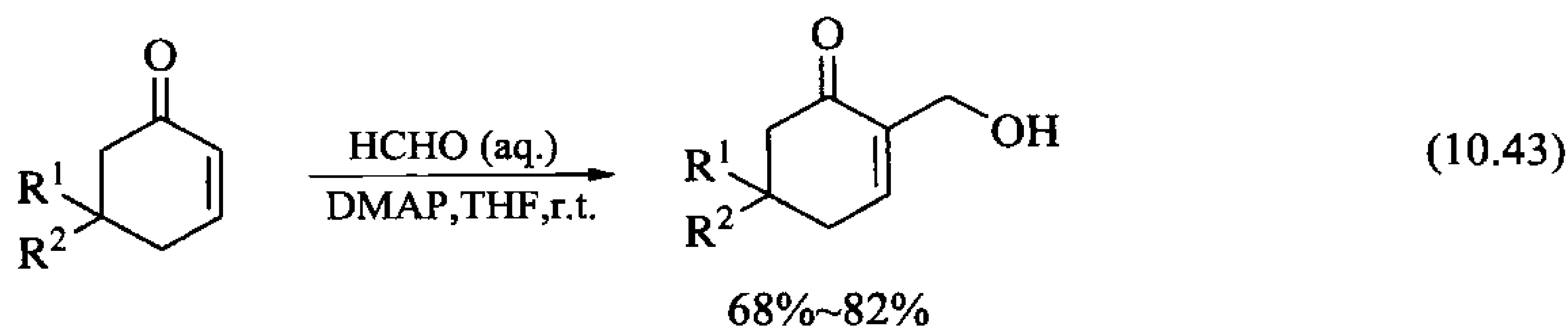


图示 10.7

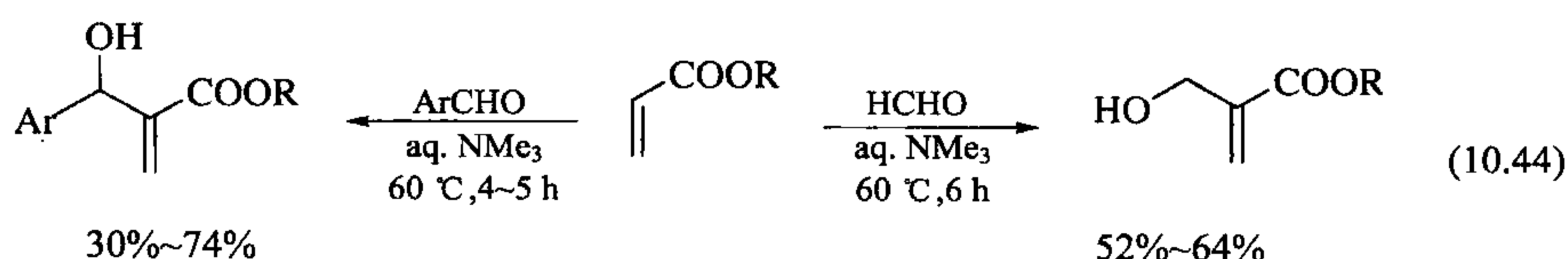
其他的催化剂也已被应用。研究发现，在水介质中，咪唑能催化环戊-2-烯酮与各种醛的 Baylis-Hillman 反应，以高产率生成所期望的加成物（反应式 10.42)[97]。在 THF 中，DMAP 能催化 2-环己烯酮与甲醛水溶液的反应，以良好的产率给出相应的 2-(羟甲基)-2-环己烯酮（反应式 10.43)[98]。三甲胺参与的丙烯酸烷基酯与醛的 Baylis-Hillman 偶联反应能在水介质中进行（反应式 10.44)[99]。在均相的水/溶剂反应介质中，芳香醛与芳香腈或丙烯酸酯的反应被大大加速，使反应时间更短，反应温度更低，并得到更高的产率[100]。在密封的高压釜中，冷冻水产生的高压（ca. 200 MPa）被成功应用于 Baylis-Hillman 反应，能观察到明显的加速效应（反应式 10.45)[101]。在 Baylis-Hillman 反应中起关键作用的是氢键而不是疏水效应[102]。已考察了各种以奎宁环酮为基础的催化剂在 Baylis-Hillman 反应中的活性，确立了碱的碱性与反应活性的直接联系，没有发现任何例外。根据共轭酸的 pKa（在水中测定）确立了以下反应活性的序列：奎宁环酮（11.3)，3-羟基奎宁环酮（9.9)，DABCO（8.7)，3-乙酰氧基奎宁环酮（7.2)（反应式 10.46[103]，括号中的数值为 pKa)。



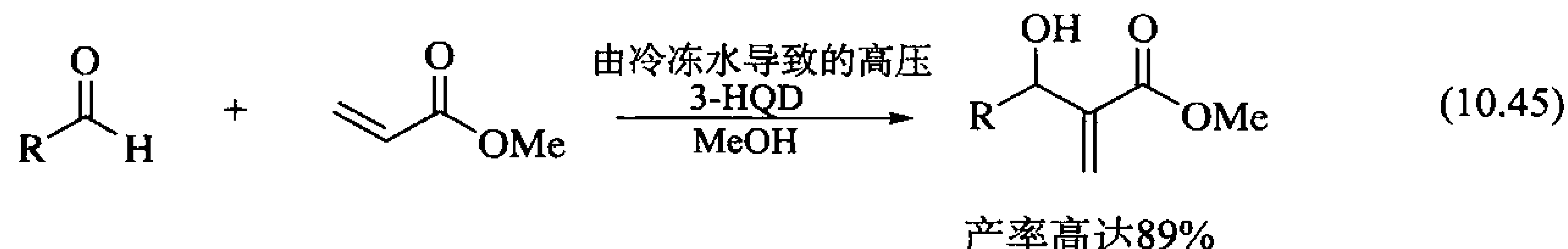
(10.42)



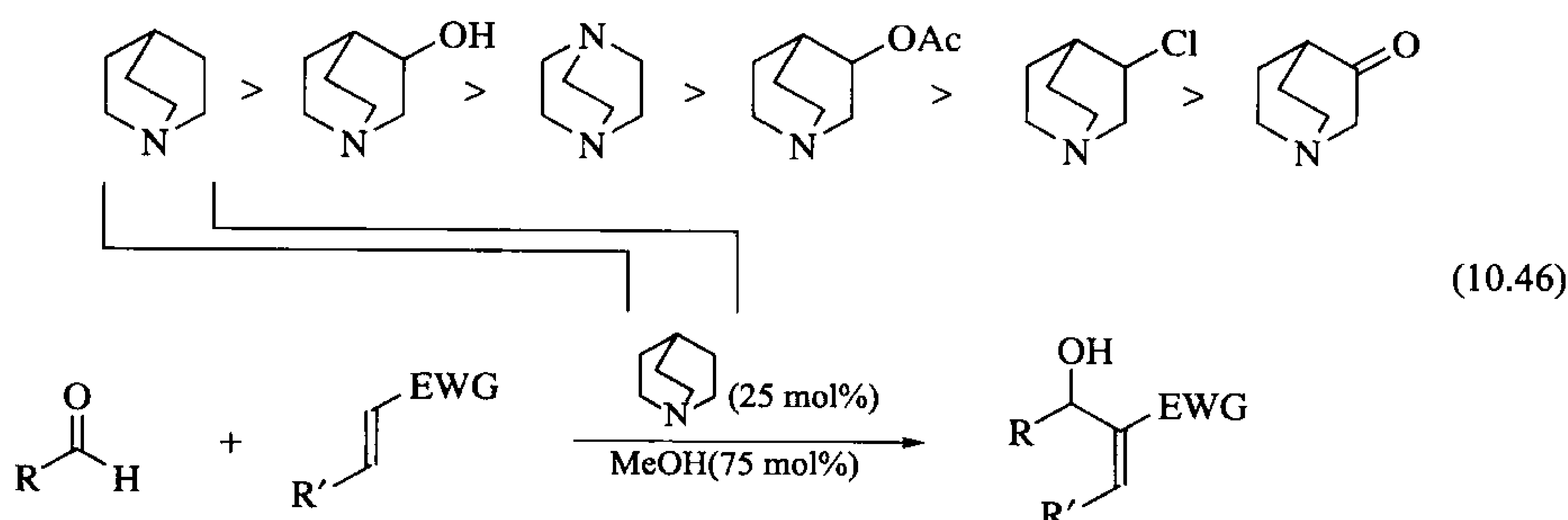
(10.43)



(10.44)

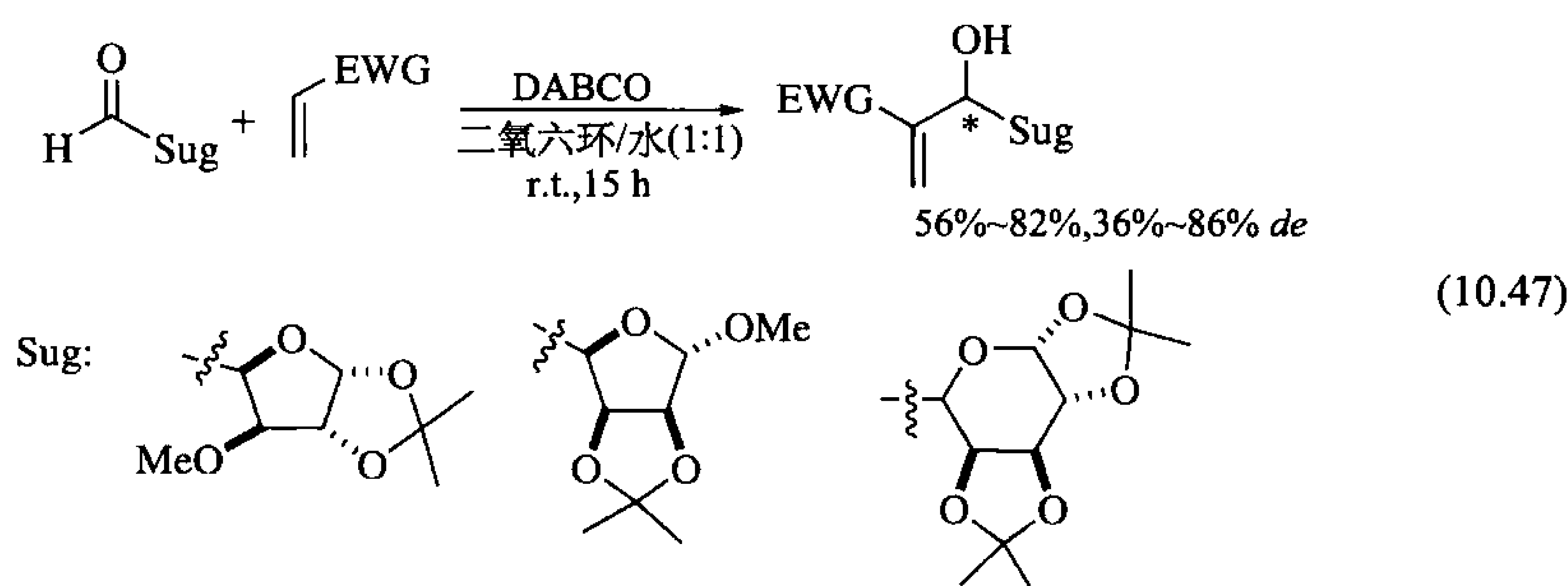


(10.45)



(10.46)

糖衍生的醛作为手性亲电试剂与活泼烯烃的不对称 Baylis-Hillman 反应在二氧六环/水（1∶1）中进行，产物是相应的糖苷，具有 36%～86%的 *de* 值和良好的产率（反应式 10.47）[104]。采用手性 *N*-甲基脯氨醇作为手性碱催化剂用于芳香醛与丙烯酸乙酯或甲基乙烯基酮的 Baylis-Hillman 反应，以良好的产率给出加成物，具有中等到良好的对映选择性，反应在 1,4-二氧六环/水（1∶1，v/v）中室温条件下进行[105]。

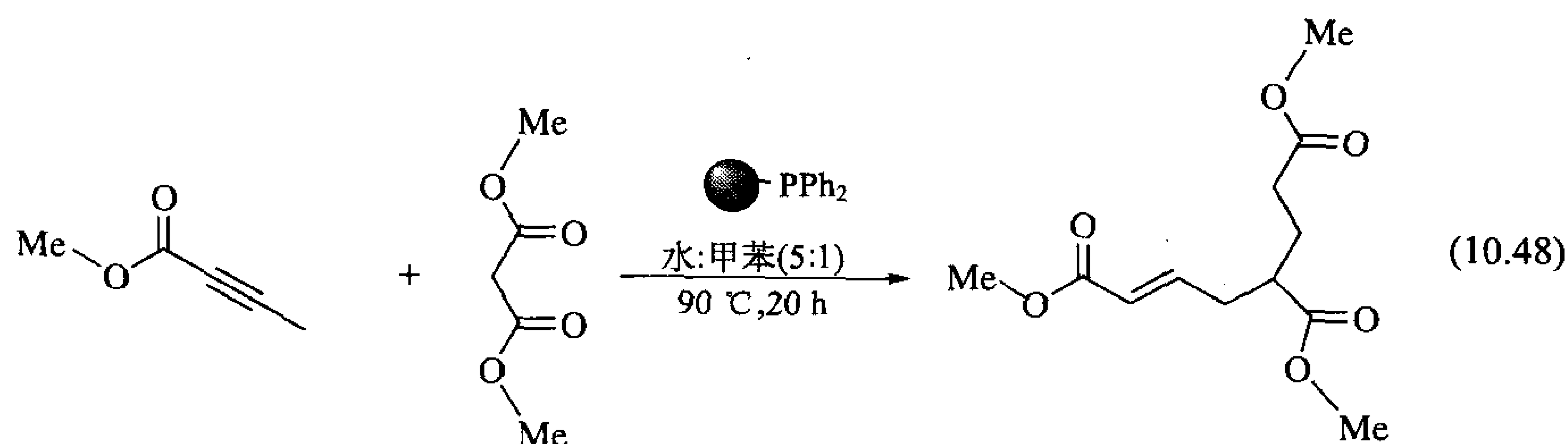


(10.47)

应该指出，在无溶剂的条件下，仅用催化量的双芳基脲和双芳基硫脲就能大大加速 DABCO 促进的芳香醛与丙烯酸甲酯的 Baylis-Hillman 反应。与甲醇或水相比，这些性能优良的有机催化剂是更好的 mole-per-mole 的反应促进剂，同时，还能以高的产率回收[106]。

10.5.3 炔酸酯的 γ-加成反应

如果说 α,β-不饱和羰基化合物和相关的化合物进行的 Michael 加成反应是有机化学中最重要的基本合成反应之一，由 Trost 和 Li 发展的膦催化亲核试剂对 2-炔酸酯的 γ-加成反应则是对形成 C—C 键方法的补充[107]。最近，Li 及其合作者报道了在水介质中进行的碳亲核试剂与带有拉电子基团的炔酸酯的高效 γ-加成反应，膦试剂或聚合物负载的三苯基膦都可催化此反应，而不必加入任何共催化剂（反应式 10.48）[108]。在这个体系中，水起到溶剂和质子迁移的作用。聚合物负载的三苯基膦催化剂很容易被过滤回收，并用作后续反应的催化剂。而且，这个催化反应不需在惰性气体的气氛下进行。



参考文献

1. Joo, F., *Aqueous Organometallic Catalysis*, Springer-Verlag, 2001.
2. Bolano, S., Gonsalvi, L., Zanobini, F., Vizza, F., Bertolasi, V., Romerosa, A., Peruzzini, M., *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *224*, 61.
3. Mebi, C. A., Frost, B. J., *Organometallics* **2005**, *24*, 2339.
4. Hernandez, M., Kalck, P., *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1997**, *116*, 131.
5. Joh, T., Fujiwara, K., Takahashi, S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 978.
6. Nishiyama, Y., Makino, Y., Hamanaka, S., Ogawa, A., Sonoda, N., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 1682.
7. Tian, F., Lu, S., *Synlett* **2004**, 1953.
8. Toth, I., Hanson, B. E., Davis, M. E., *Tetrahedron Asymmetry* **1990**, *1*, 895.
9. Bakos, J., Orosz, A., Heil, B., Laghmari, M., Lhoste, P., Sinou, D., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1684; Lensink, C., de Vries, J. G., *Tetrahedron Asymmetry* **1992**, *3*, 235.
10. Lecomte, L., Sinou, D., Bakos, J., Toth, I., Heil, B., *J. Organomet. Chem.* **1989**, *370*, 277.
11. Sinou, D., Amrani, Y., *J. Mol. Catal.* **1986**, *36*, 319.
12. Halpern, J., in Morrison, J. D. ed., *Asymmetric Synthesis,* Vol. 5, Academic Press, Orlando, FL, 1985.

13. Laghmari, M., Sinou, D., *J. Mol. Catal.* **1991**, *66*, L15.
14. RajanBabu, T. V., Yan, Y.-Y., Shin, S., *Current Organic Chemistry*, **2003**, *7*, 1759; Dwars, T., Oehme, G., *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 239.
15. Petrier, C., Luche, J. L., Lavaitte, S., Morat, C., *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5313.
16. Petragnani, N., Comasseto, J. V., *Synthesis*, **1986**, 1; Kambe, N., Kondo, K., Morita, S., Murai, S., Sonoda, N., *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 1041.
17. Saikia, A., Barthakur, M. G., Boruah, R. C., *Synlett* **2005**, 523.
18. Zhou, Y.-B., Wang, Y.-L., Wang, J. Y., *J. Chem. Res.* **2004**, 118.
19. Dahlen, A., Hilmersson, G., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2661.
20. Lee, H.-Y., An, M., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2775.
21. Fornasier, R., Marcuzzi, F., Tonellato, U. J., *Inclus. Phenom. Mol. Recog. Chem.* **1994**, *18*, 81.
22. Berti, G., in Allinger, N. L., Eliel, E. L. eds., *Topics in Stereochemistry*, Vol. 7, p. 97, Wiley, New York, NY, 1973.
23. Kirshenbaum, K. S., Sharpless, K. B., *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1979.
24. Wang, B., Kang, Y.-R., Yang, L.-M., Suo, J.-S., *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *203*, 29.
25. Baumstark, A. L., Harden, D. B., Jr., *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7615.
26. Mekonnen, A., Carlson, R., *Tetrahedron* **2006**, *62*, 852.
27. Fleming, I., *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley & Sons, Chichester, 1976.
28. Bowden, K., Price, M. J., *J. Chem. Soc. B:* **1970**, 1466.
29. Devan, N., Sureshkumar, D., Beadham, I., Prabhu, K. R., Chandrasekaran, S., *Ind. J. Chem. Sect. B* **2002**, 41*B*, 2112; Zhang, Y., Fu, C., Lu, P., Fan, W., *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao* **1989**, *10*, 1208.
30. Yadav, J. S., Reddy, B. V. S., Baishya, G., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7098.
31. Krishnaveni, N. S., Surendra, K., Rao, K. R., *Chem. Commun.* **2005**, 669.
32. Surendra, K., Krishnaveni, N. S., Sridhar, R., Rao, K. R., *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2125.
33. Xu, L.-W., Li, J.-W., Zhou, S.-L., Xia, C.-G., *New J. Chem.* **2004**, *28*,183.
34. Chaudhuri, M. K., Hussain, S., Kantam, M. L., Neelima, B., *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8329.
35. Xu, L.-W., Li, J.-W., Xia, C.-G., Zhou, S.-L., Hu, X.-X., *Synlett* **2003**, 2425.
36. Moghaddam, F. M., Mohammadi, M., Hosseinnia, A., *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 643.

37. Liang, H.-C., Das, S. K., Galvan, J. R., Sato, S. M., Zhang, Y., Zakharov, L. N., Rheingold, A. L., *Green Chemistry* **2005**, *7*, 410.
38. Boyer, J. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5248.
39. Xu, L.-W., Xia, C.-G., Li, J.-W., Zhou, S.-L., *Synlett* **2003**, 2246.
40. Ramazani, A., Dolatyari, L., Kazemizadeh, A. R., Ahmadi, E., *Asian J. Chem.* **2005**, *17*, 297.
41. Fuson, R. C., Bannister, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1631.
42. Hajos, Z. G., Parrish, D. R., *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1612.
43. Eder, U., Sauer, G., Wiechert, R., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496.
44. Harada, N., Sugioka, T., Uda, H., Kuriki, T., *Synthesis* **1990**, 53.
45. Lavallee, J.-F., Deslongchamps, P., *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6033.
46. Keller, E., Feringa, B. L., *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1879.
47. Lubineau, A., Auge, J., *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 8073.
48. Sussangkarn, K., Fodor, G., Karle, I., George, C., *Tetrahedron* **1988**, *44*, 7047.
49. Jin, T.-S., Zhang, J.-S., Guo, T.-T., Wang, A.-Q., Li, T.-S., *Synthesis* **2004**, 2001.
50. Mudaliar, C. D., Nivalkar, K. R., Mashraqui, S. H., *Org. Prep. Proc. Int.* **1997**, *29*, 584.
51. Ballini, R., Bosica, G., *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *2*, 355.
52. Jenner, G., *New J. Chem.* **1999**, *23*, 525.
53. Kobayashi, S., Kakumoto, K., Mori, Y., Manabi, K., *Isr. J. Chem.* **2002**, *41*, 247.
54. Miranda, S., Lopez-Alvarado, P., Giorgi, G., Rodriguez, J., Avendano, C., Menendez, J., *Synlett* **2003**, 2159.
55. Wang, L., Sun, X., Zhang, Y., *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 3263.
56. Yang, Y., Chan, T. H., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 402.
57. Petrier, C., Dupuy, C., Luche, J. L., *Tetrahedron Lett.* **1986,** *27*, 3149; Luche, J. L., Allavena, C., *Tetrahedron Lett.* **1988,** *29*, 5369; Dupuy, C., Petrier, C., Sarandeses, L. A., Luche, J. L., *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 643.
58. Giese, B., Damm, W., Roth, M., Zehnder, M., *Synlett.* **1992**, 441; Erdmann, P., Schafer, J., Springer, R., Zeitz, H. G., Giese, B., *Helv. Chim. Act.* **1992**, *75*, 638.
59. Luche, J. L., Allavena, C., Petrier, C., Dupuy, C., *Tetrahedron Lett.* **1988,** *29*, 5373.
60. Pietrusiewicz, K. M., Zabtocka, M., *Tetrahedron Lett.* **1988,** *29*, 937.
61. Roth, M., Damm, W., Giese, B., *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 351.
62. Fleming, F. F., Gudipati, S., *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1557.

63. Suarez, R. M., Sestelo, J. P., Sarandeses, L. A., *Synlett.* **2002**, 1435.
64. Suarez, R. M., Sestelo, J. P., Sarandeses, L. A., *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4179.
65. Huang, T., Keh, C. C. K., Li, C.-J., *Chem. Commun.* **2002**, 2440.
66. Miyabe, H., Ueda, M., Nishimura, A., Naito, T., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 131; Itooka, R., Iguchi, Y., Miyaura, N., *Chem. Lett.* **2001**, 722.
67. Jang, D. O., Cho, D. H., *Synlett.* **2002**, 631.
68. Suarez, R. M; Sestelo, J. P., Sarandeses, L. A *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3584; Suarez, R. M., Perez, S. J., Sarandeses, L. A., *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4179.
69. Sakai, M., Hayashi, H., Miyaura, N., *Organometallics* **1997**, *16*, 4229; Itooka, R., Iguchi, Y., Miyaura, N., *Chem. Lett.* **2001**, 722.
70. For an excellent review on this subject, see: Hayashi, T., *Synlett.* **2001**, 879; for additional information, see Hayashi, T., Ueyama, K., Tokunaga, N., Yoshida, K., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11508; Shintani, R., Tokunaga, N., Doi, H., Hayashi, T., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6240: PS-supported BINAP as ligand; Otomaru, Y., Senda, T., Hayashi, T., *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3357; Uozumi, Y., Kobayashi, Y., *Heterocycles* **2003**, *59*, 71; Uozumi, Y., Tanaka, H., Shibatomi, K., *Org. Lett.* **2004**, *6*, 281.
71. Shi, Q., Xu, L., Li, X., Jia, X., Wang, R., Au-Yeung, T. T.-L., Chan, A. S. C., Hayashi, T., Cao, R., Hong, M., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6505.
72. Lautens, M., Mancuso, J., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2105.
73. Itooka, R., Iguchi, Y., Miyaura, N., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6000.
74. Dong, L., Xu, Y.-J., Cun, L.-F., Cui, X., Mi, A.-Q., Jiang, Y.-Z., Gong, L.-Z., *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4285.
75. Huang, T., Venkatraman, S., Meng, Y., Nguyen, T. V., Kort, D., Wang, D., Ding, R., Li, C.-J., *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 1315.
76. Huang, T.-S., Meng, Y., Venkatraman, S., Wang, D., Li, C.-J., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7451; Venkatraman, S., Meng, Y., Li, C.-J., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4459; Oi, S., Moro, M., Ito, H., Honma, Y., Miyano, S., Inoue, Y., *Tetrahedron* **2002**, *58*, 91.
77. Venkatraman, S., Li, C.-J., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 781.
78. Ding, R., Chen, Y.-J., Wang, D., Li, C.-J., *Synlett* **2001**, 1470.
79. Huang, T.-S., Li, C.-J., *Chem. Commun.* **2001**, 2348.
80. Huang, T.-S., Li, C.-J., *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2037; Chapman, C. J., Frost, C. G., *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 353; Wadsworth, K.J., Wood, F. K., Chapman, C. J., Frost, C. G., *Synlett* **2004**, 2022.
81. Oi, S., Honma, Y., Inoue, Y., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 667; Murata, M., Shimazaki, R., Ishikura, M., Watanabe, S., Masuda, Y., *Synthesis* **2002**, 717.

82. Lautens, M., Mancuso, J., Grover, H., *Synthesis* **2004**, 2006; de la Herran, G., Murcia, C., Csaky, A. G., *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5629.
83. For a review, see: Nagata, W., Yoshioka, M., *Org. React.* **1977**, *25*, 255.
84. Lapworth, A., Wechsler, E., *J. Chem. Soc.* **1910**, *97*, 38.
85. Danly, D. E., King, C. J. H. in Lund, H., Baizer, M. M. eds., Organic Electrochemistry, 3rd ed., Marcel Dekker, 1991.
86. Baizer, M. M., *Tetrahedron Lett.* **1963**, *4*, 973; Moncelli, M. R., Guidelli, R., *J. Electroanal. Chem. Interf. Electrochem.* **1981**, *129*, 373.
87. Baizer, M. M., Carla, M., *Chemtech.* **1980**, *10(3)*, 161.
88. Danly, D. E. *AIChE Symp. Series* **1981**, *77(204)*, 39.
89. Wang, L., Zhang, Y., *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 3991.
90. Heo, C. K., Bunting, J. W., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3570.
91. For a recent review, see: Basavaiah, D., Rao, P. D., Hyma, R. S., *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 8001.
92. Augé, J., Lubin, N., Lubineau, A., *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7947.
93. Yu, C., Liu, B., Hu, L., *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5413.
94. Yu, C., Hu, L., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 219.
95. Basavaiah, D., Kumaragurubaran, N., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 477.
96. Chung, Y. M., Gong, J. H., Kim, T. H., Kim, J. N., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9023; Kim, J. N., Lee, H. J., Lee, K. Y., Gong, J. H., *Synlett* **2002**, 173.
97. Luo, S., Zhang, B., He, J., Janczuk, A., Wang, P. G., Cheng, J.-P., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7369; Luo, S., Wang, P. G., Cheng, J.-P., *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 555.
98. Rezgui, F., El Gaied, M. M., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5965; Lee, K. Y., Gong, J. H., Kim, J. N., *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2002**, *23*, 659.
99. Basavaiah, D., Krishnamacharyulu, M., Rao, J., *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2061.
100. Cai, J., Zhou, Z., Zhao, G., Tang, C., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4723.
101. Hayashi, Y., Okado, K., Ashimine, I., Shoji, M., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8683.
102. Aggarwal, V. K., Dean, D. K., Mereu, A., Williams, R., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 510.
103. Aggarwal, V. K., Emme, I., Fulford, S. Y., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 692.
104. Krishna, P. R., Kannan, V., Sharma, G. V. M., Rao, M. H. V. R., *Synlett* **2003**, 888.
105. Krishna, P. R., Kannan, V., Reddy, P. V. N., *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 603.
106. Maher, D. J., Connon, S. J., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1301.

107. Trost, B. M., Li, C.-J., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3167; Trost, B. M., Li, C.-J., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10819; Trost, B. M., Dake, G. R., *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5670; Alvarez-Ibarra, C., Csaky, A. G., de la Oliva, C. G., *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3544.
108. Skouta, R., Varma, R. S., Li, C.-J., *Green Chemistry*, **2005**, *7*, 571.

第 11 章　含氮化合物

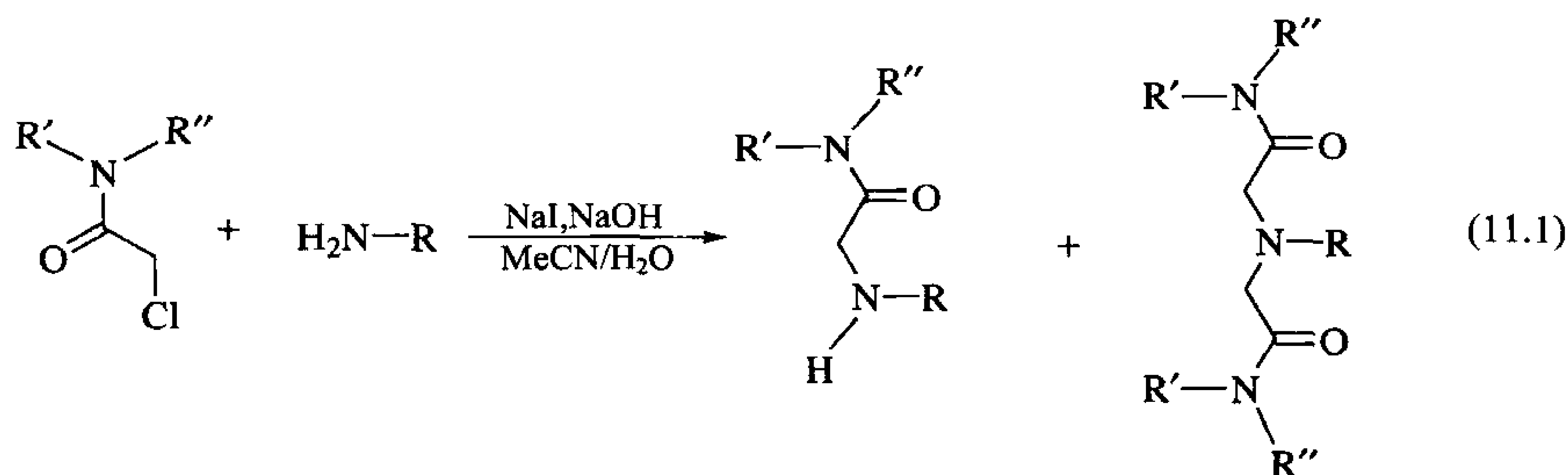
11.1　胺

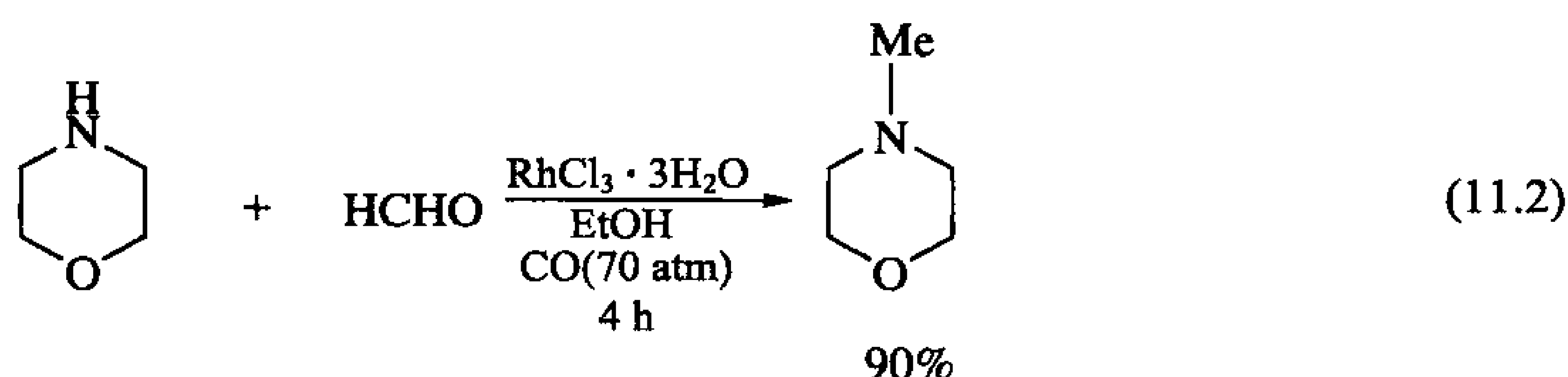
在有机化学中，胺被广泛用作有机碱。在水介质中，胺与其共轭酸、铵离子和羟基离子处在平衡中。除了作为碱外，胺的反应一般还包括作为亲核试剂与各种有机亲电试剂的反应。因为在水中，胺中的氮原子比氧原子软，这类与较软亲电试剂进行的亲核反应就可在水中进行。例如，亲核取代反应和亲核共轭加成反应就很容易在水介质中进行。因为胺和过渡金属都是软的，所以，在水中，有机胺也是许多过渡金属优异的配体。此外，胺氮原子上的孤对电子使得它们易于进行氧化反应。

11.1.1　烷基化反应

因为不带电荷的胺与不带电荷的脂肪有机卤化物的 S_N2 亲核取代反应所经历的过渡态比原料的过渡态的极性大，这样的取代反应很容易在水介质中进行。采用极性的水作为溶剂能稳定过渡态和降低活化能。这些反应已在有关有机卤化物的第 6 章中讨论过。

通过在乙腈/水溶液中采用化学计量的碘化钠控制 pH，可在水相条件下进行伯胺与氯代乙酰胺的选择性 *N*-烷基化反应（反应式 11.1）[1]。已经发现，α-烷基氨基乙酰胺比相应的一级烷基胺的碱性低大约两个 pKa 单位，这就有可能实现选择性的单烷基化。在水相条件下也能进行还原氨化反应[2]。在 180 ℃和 70 atm 的一氧化碳气氛下，搅拌伯胺和仲胺与醛和含水乙醇的混合物，以 $RhCl_3$ 为催化剂，得到相应的 *N*-烷基化反应产物。例如，吗啉与甲醛水溶液的反应，$RhCl_3 \cdot 3H_2O$ 为催化剂，给出 90%的 *N*-甲基吗啉（反应式 11.2）。





11.1.2　重氮化和亚硝化反应[3]

在水介质中，芳香伯胺经与亚硝酸处理能很容易地转化为重氮盐（反应式 11.3）[4]。脂肪伯胺也能发生类似的反应。但是，脂肪重氮盐相当不稳定，易分解给出复杂的取代、消除和重排反应产物。芳香重氮鎓离子较稳定，因为在氮与环之间有共振相互作用（图 11.1）。一般采用原位方法制备这些盐，并直接使用。许多基团，如卤素、硝基、烷基、醛和磺酸，并不干扰制备过程。采用大约 pH=1 的反应条件，有可能使芳香胺重氮化，而不被同一分子中的脂肪胺基所干扰，这是因为脂肪胺在 pH<3 时不与亚硝酸反应[5]。

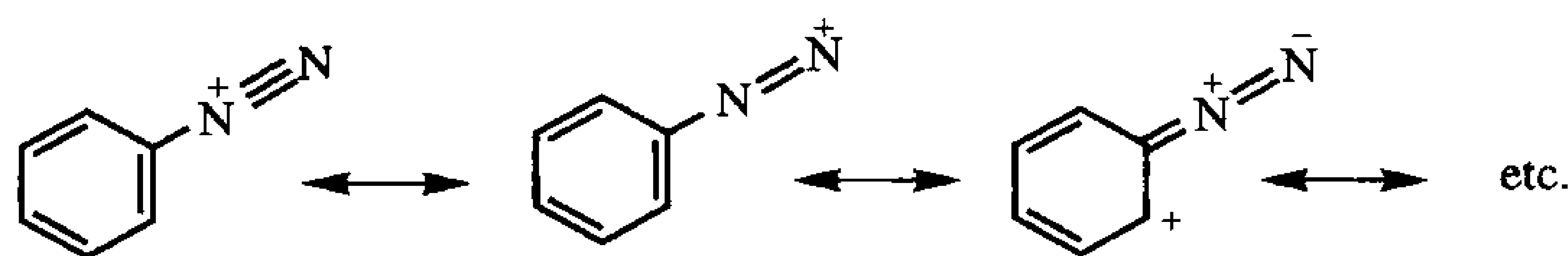
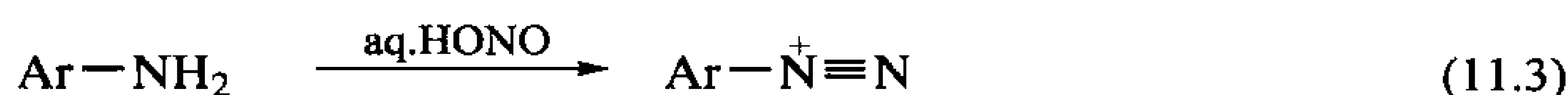


图 11.1



$$Ar-NH_2 \xrightarrow{\text{aq.HONO}} Ar-\overset{+}{N}\equiv N \tag{11.3}$$

如果脂肪胺基与拉电子基团，如 CO_2R，CN，CHO，COR 相邻，并带有一个氢原子，其与含水亚硝酸的反应给出重氮化合物（反应式 11.4）。这类化合物被广泛应用于 1,3-偶极环加成反应，这将在第 12 章中论及。



$$EtO_2C-CH_2-NH_2 \xrightarrow{\text{aq. HONO}} EtO_2C-CH=\overset{+}{N}=\overset{-}{N} \tag{11.4}$$

二级胺与含水亚硝酸的反应生成 *N*-亚硝基化合物（反应式 11.5）。芳香和脂肪的二级胺都能进行这类亚硝化反应[6]。

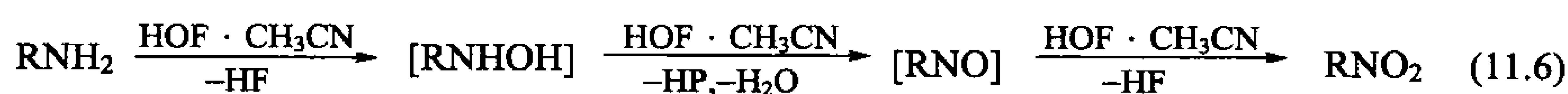


$$R_2NH \xrightarrow{\text{aq. HONO}} R_2N-NO \tag{11.5}$$

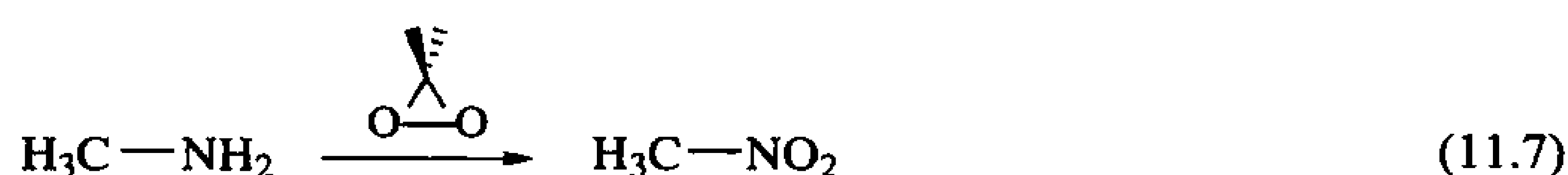
11.1.3　氧化反应

多种氧化剂都能使胺氧化。经过羟基自由基进行的水中芳香胺和二胺的单电子氧化反应，开始先生成自由基的加成物，然后以一级动力学的方式衰变，存活期约为 5～50 μs[7]。衰变的产物是阳离子自由基，在没有氧的情况下能长时间存

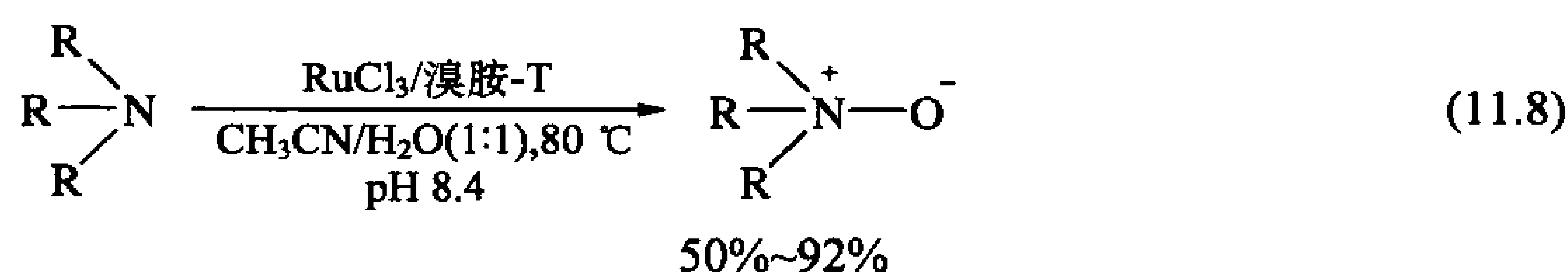
活。单取代和多取代的脂肪胺被 HOF·CH_3CN 氧化成相应的硝基化合物，从 F_2、乙腈和水可直接制备 HOF·CH_3CN（反应式 11.6）[8]。胺的盐对氧化剂是不活泼的。带有叔烷基团的烷基胺的氧化反应给出相应的硝基化合物，而没有发生不希望的重排反应。一个例子是，1,3-金刚烷二胺与 $H_2{}^{18}O$/MeCN 的反应，生成标记的 1,3-二硝基金刚烷，其中硝基的两个氧都为 ^{18}O。用于脂肪胺的水中氧化反应的其他试剂有：二甲基二氧杂环丙烷（反应式 11.7）[9]、溴胺-T（bromamine-T)/$RuCl_3$（反应式 11.8）[10]、臭氧[11]、$(batho)_2Cu(II)$（反应式 11.9）[12]和一氧化二氮与金属铂颗粒（反应式 11.10）[13]，反应生成各种产物。羟基磷灰石固定的钌络合物能有效地催化各种一级胺的空气氧化反应生成腈，在有水的条件下进一步水解成酰胺（反应式 11.11）[14]。使用钨酸盐交换的 Mg-Al 层状双氢氧化物的非均相催化剂和 H_2O_2 水溶液为氧化剂，叔胺被定量地氧化成氮氧化物，室温下反应的速度很高，催化剂可循环使用（反应式 11.12）[15]。在缓冲水溶液或 NaCN 水溶液中，一系列叔胺与 ClO_2 反应产生亚胺离子，并立即被内部的（^-OH）或外部的（CN^-）亲核试剂原位捕获（反应式 11.13）[16]。在水中采用 Pd/C 催化剂，微波照射下，以水作氧源，能实现胺到酮的直接转化（反应式 11.14）[17]。



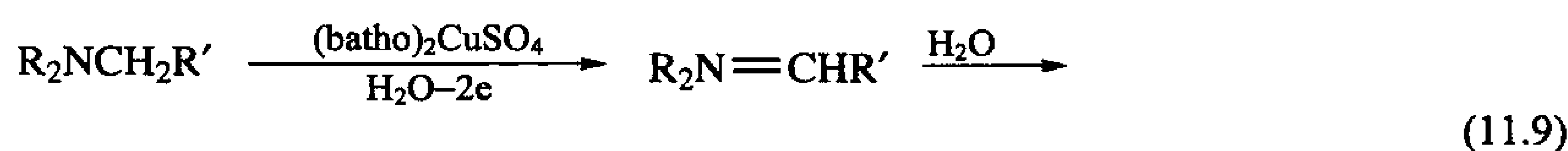
(11.6)

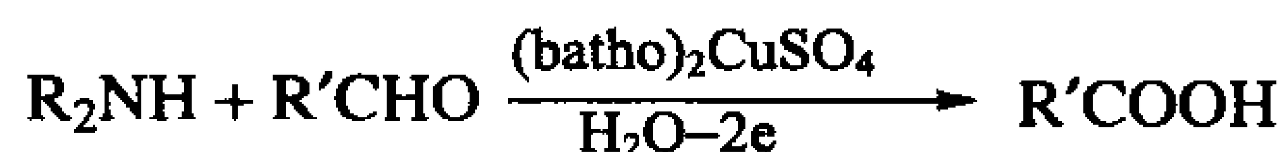


(11.7)



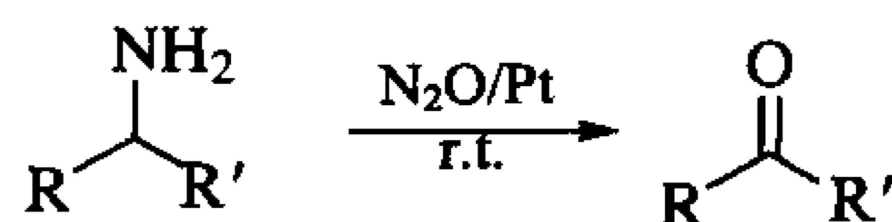
(11.8)



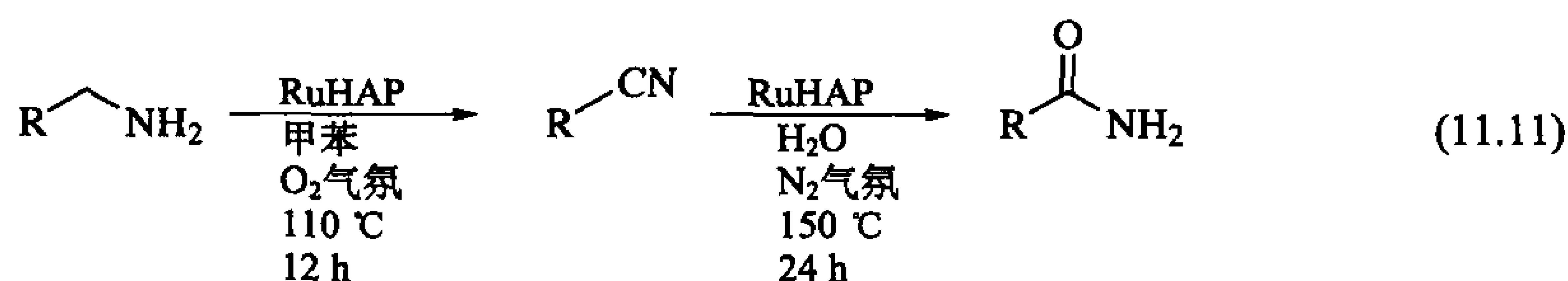


(11.9)

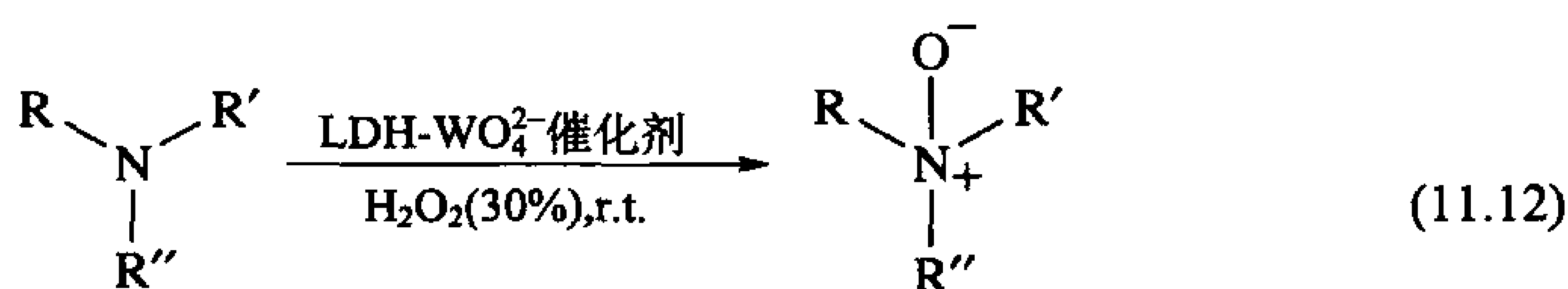




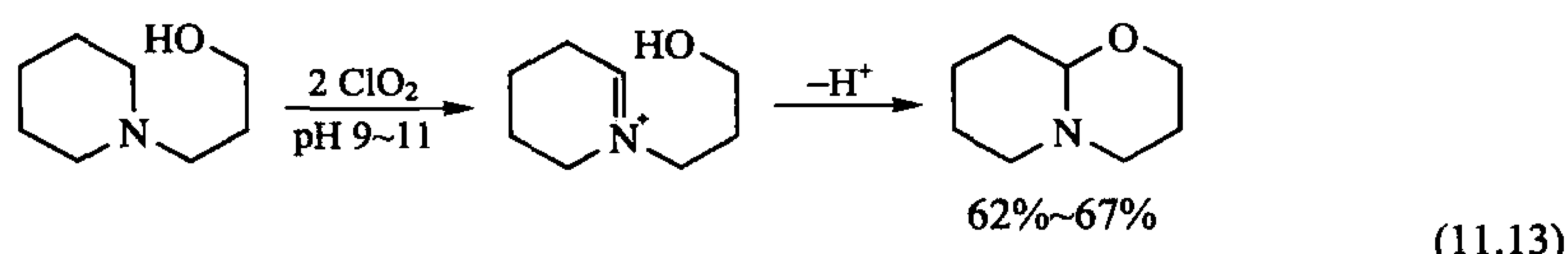
(11.10)

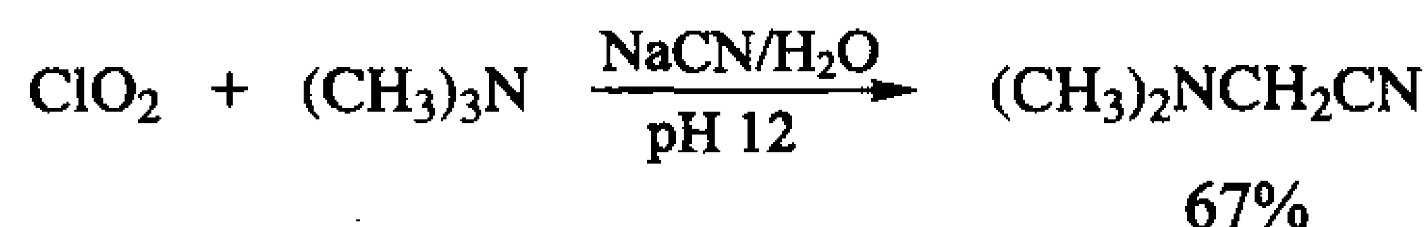


(11.11)

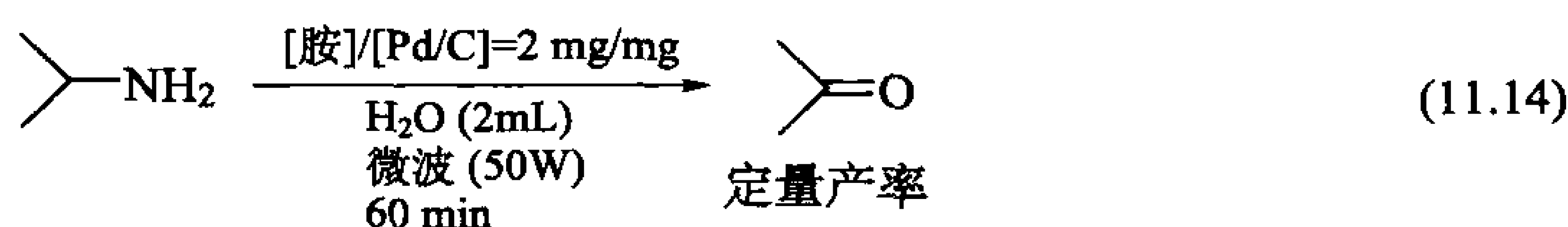


(11.12)



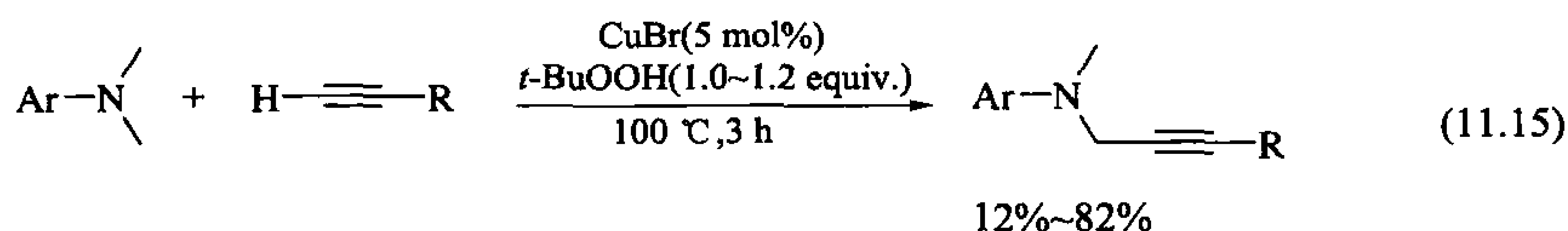


(11.13)

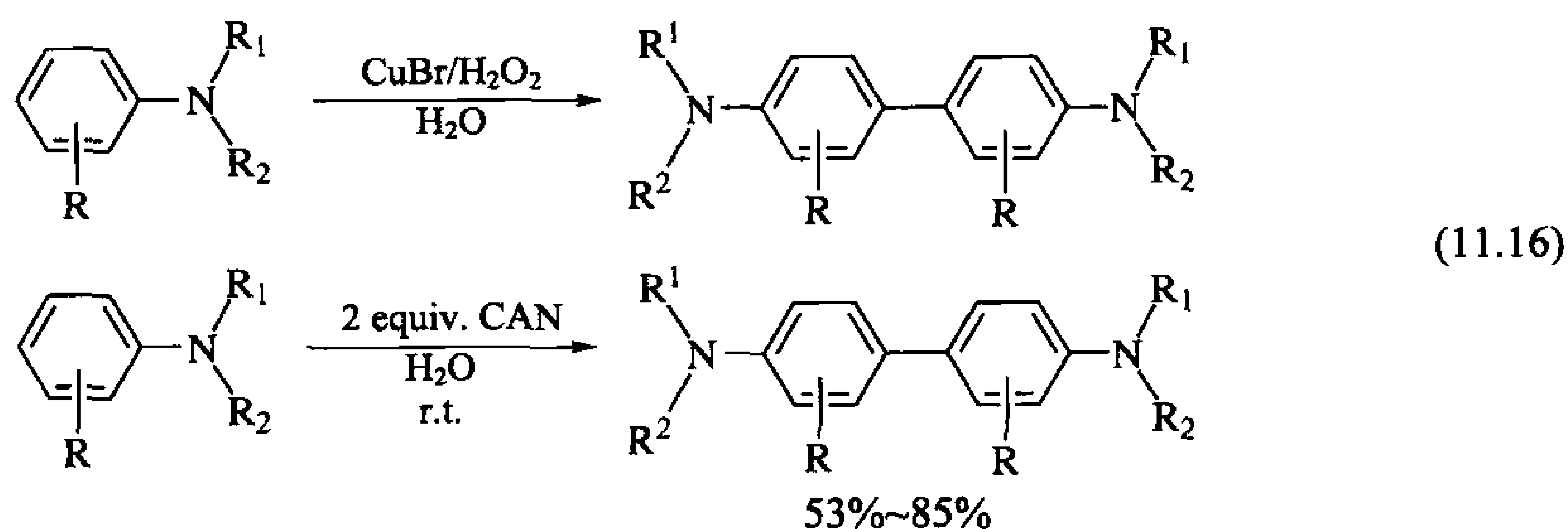


(11.14)

有铜催化剂和氧化试剂存在时，胺中氮 α-位的 C—H 键很容易被活化。Li 及其合作者发展了许多通过两个不同 C—H 键的氧化断裂进行的交叉脱氢偶联 (cross-dehydrogenative coupling，CDC) 反应（反应式 11.15）[18]。所有这些反应都与水作溶剂相容。另一方面，不需另加亲核试剂，CuBr/H_2O_2 或硝酸铈(Ⅳ) 铵盐 (CAN) 参与的 N,N-二烷基芳基胺的水中氧化偶联反应给出联苯胺衍生物（反应式 11.16）[19]。

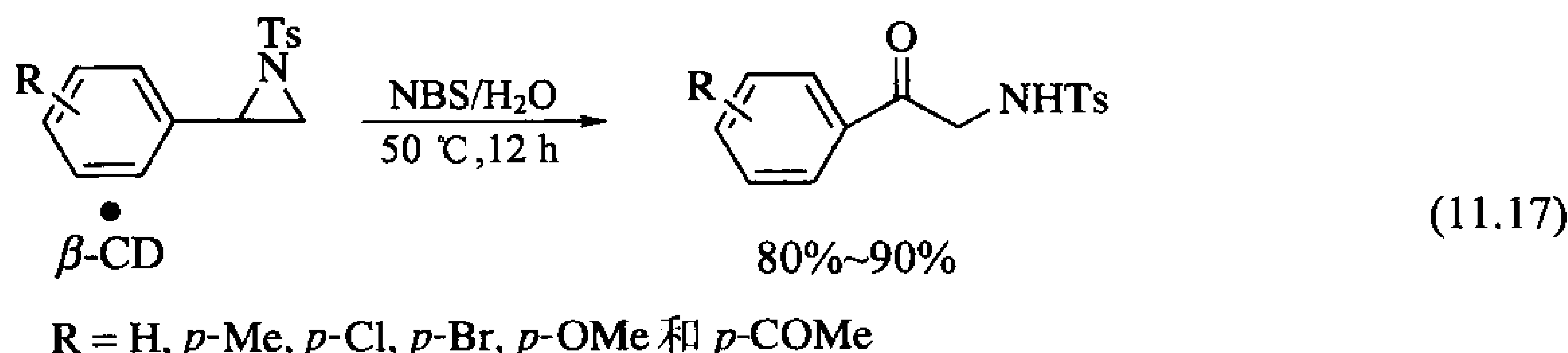


(11.15)



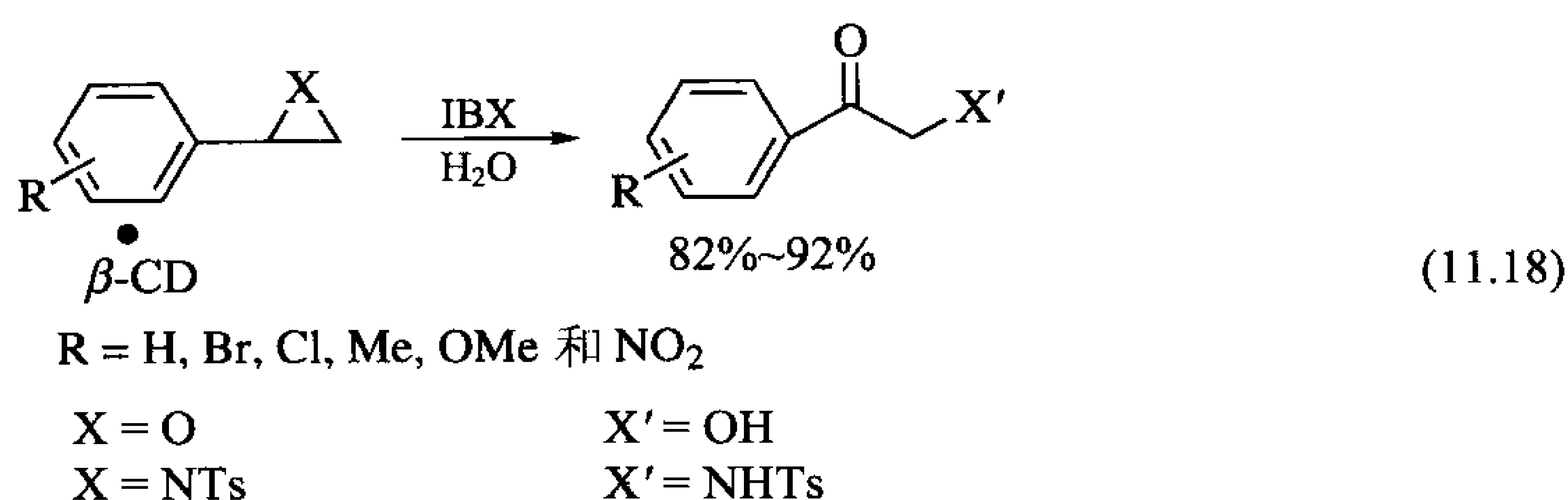
(11.16)

芳香胺（苯胺）被各种氧化试剂[20]（包括酶）氧化的反应也能在水介质中进行。应用这个方法可以合成聚苯胺。芳香氮杂环丙烷，包括 β-环糊精-氮杂环丙烷络合物，在水中与 NBS 反应以高产率生成相应的 α-氨基酮（反应式 11.17）[21]。2-芳基环氧乙烷和 2-芳基氮杂环丙烷的 β-环糊精络合物与 2-碘氧基苯甲酸（IBX）在水中反应分别得到相应的取代的 α-羟基苯乙酮和 α-氨基苯乙酮（反应式 11.18）[22]。



(11.17)

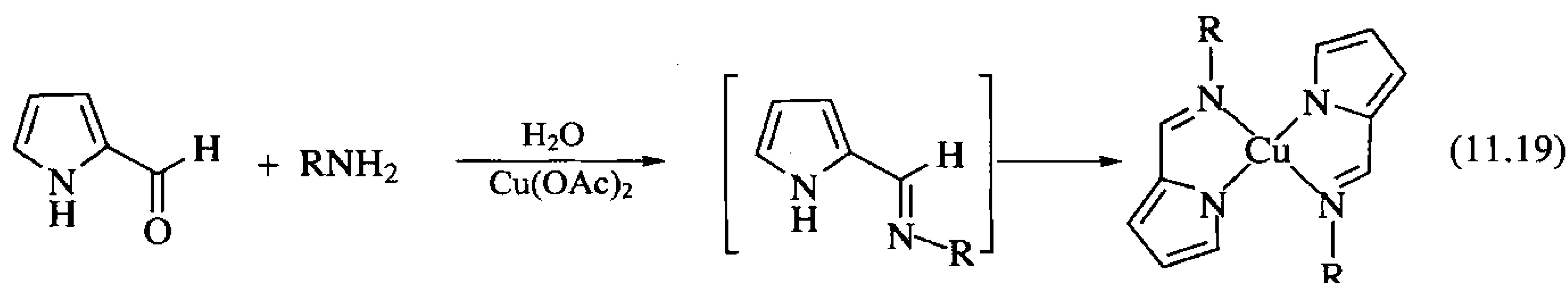
R = H, p-Me, p-Cl, p-Br, p-OMe 和 p-COMe



(11.18)

11.1.4　与羰基化合物的反应

胺能与各种羰基化合物及其衍生物在水介质中反应，给出相应的亚胺衍生物。这些反应已在相关的章节中讨论过。胺与醛和酮缩合生成亚胺和亚胺衍生物的反应在合成上是最有用的一类反应。对于这类缩合反应水是优良的溶剂。例如，为能高产率、快速地制备易水解的 2-吡咯脂醛亚胺，现已发现，水是一个理想的溶剂[23]。有 Cu^{2+} 存在时，反应给出相应的 Cu(Ⅱ) 螯合物（反应式 11.19）。



(11.19)

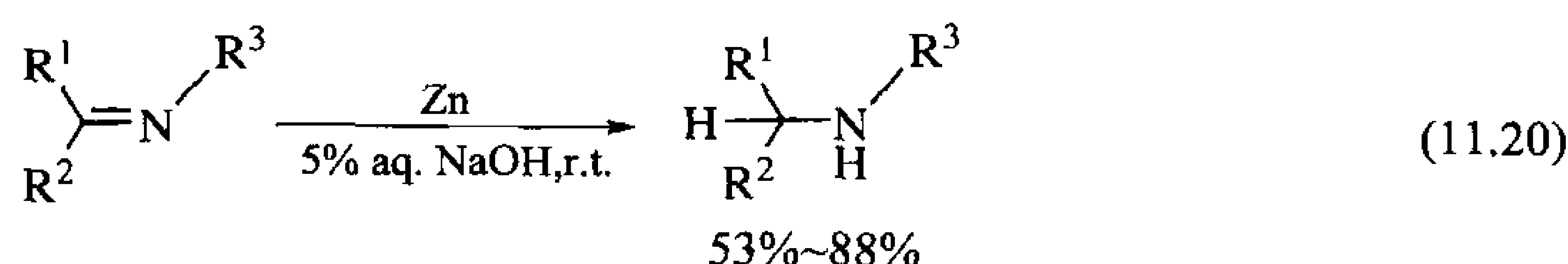
相应的亚胺产物可进行各类反应形成多种在合成和生物上重要的产物（这将在以后讨论）。

11.2　亚　　胺

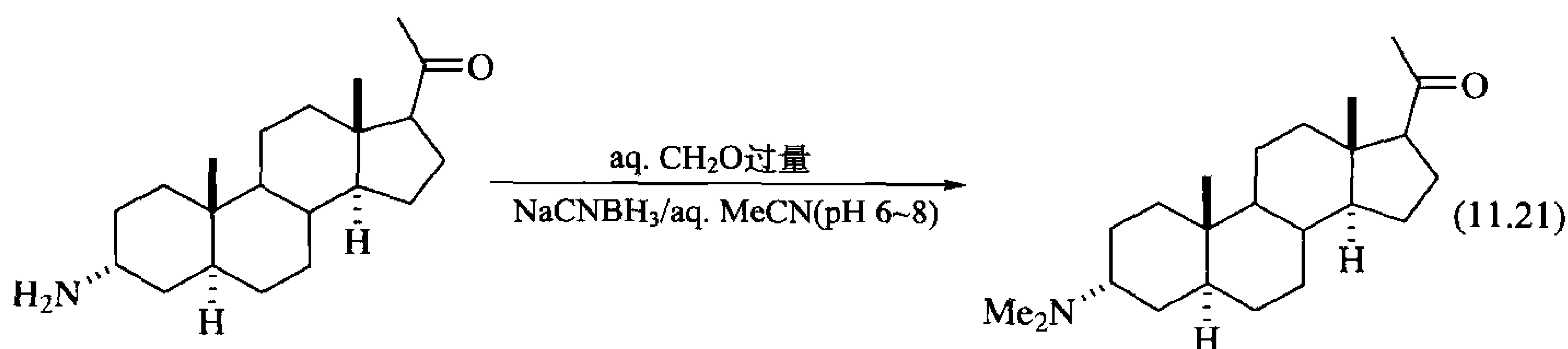
11.2.1　还原反应

在水介质中，采用多种试剂，亚胺（和亚胺离子）能被还原成相应的胺。二氯-

双(1,4-二氮双环[2.2.2]辛烷)-四氢硼酸锆(Ⅳ)在温和的酸性水介质（pH=5～6）中是稳定的，在水中可存活数日，因而该试剂能在水介质中还原亚胺和烯胺[24]。亚胺被还原成胺，产率良好，反应条件温和，只需将锌粉加到 NaOH 的水溶液中而不需任何有机溶剂（反应式 11.20）[25]。电化学的方法也被应用于水介质中亚胺的还原[26]。用于这类还原反应最常见的试剂是硼氢化钠（$NaBH_4$）和氰基硼氢化钠[$NaBH(CN)_3$][27]。在水/乙腈或甲醇中，调控反应介质的 pH，通过一级或二级胺与这些试剂的反应可以实现羰基化合物的一锅还原胺化（反应式 11.21）。

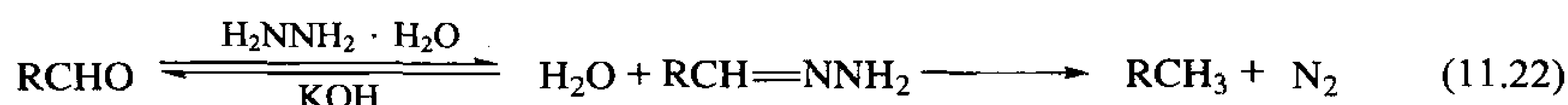


(11.20)



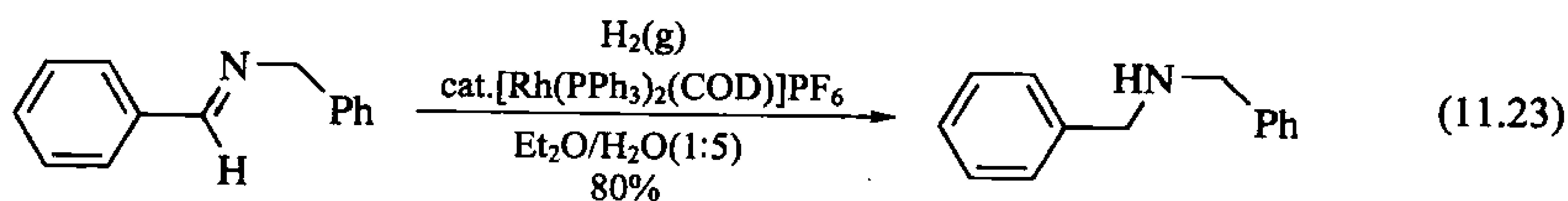
(11.21)

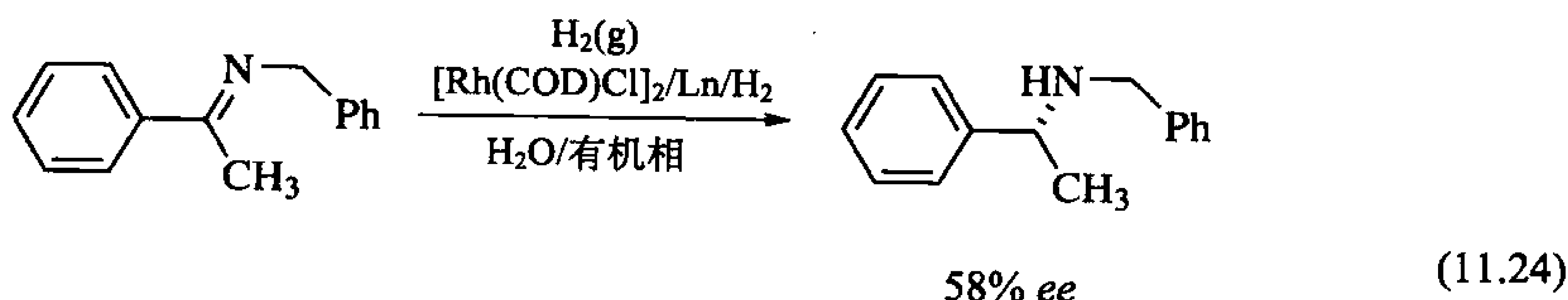
经过腙中间体，醛和酮脱氧生成烃类化合物是著名的 Wolff-Kishner 反应[28]。对原有的合成方法已经做了许多改进。其中最有用的是 Huang-Minlon 的改进，使用水合肼作为无水肼的安全和廉价的替代品。此外，乙二醇和氢氧化钠一起使用可以提高反应温度，去除水和过量的水合肼，最后使反应完全（反应式 11.22）[29]。近来报道，采用回收水合肼而不是将其蒸馏除去的办法可以使多步操作的 Huang-Minlon 实验方法得以改进[30]。也有报道，在微波条件下进行羰基化合物与水合肼的反应[31]。此时，能完成由腙继续向烃类化合物的转化。

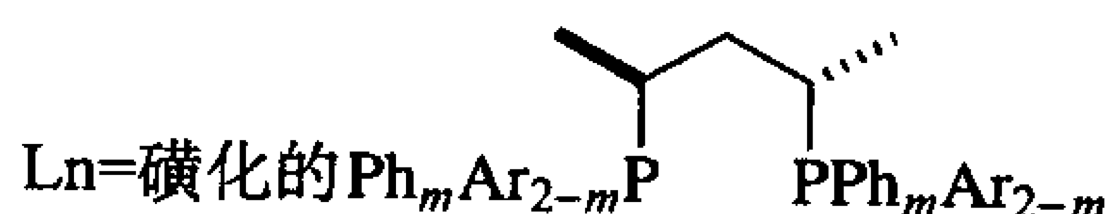


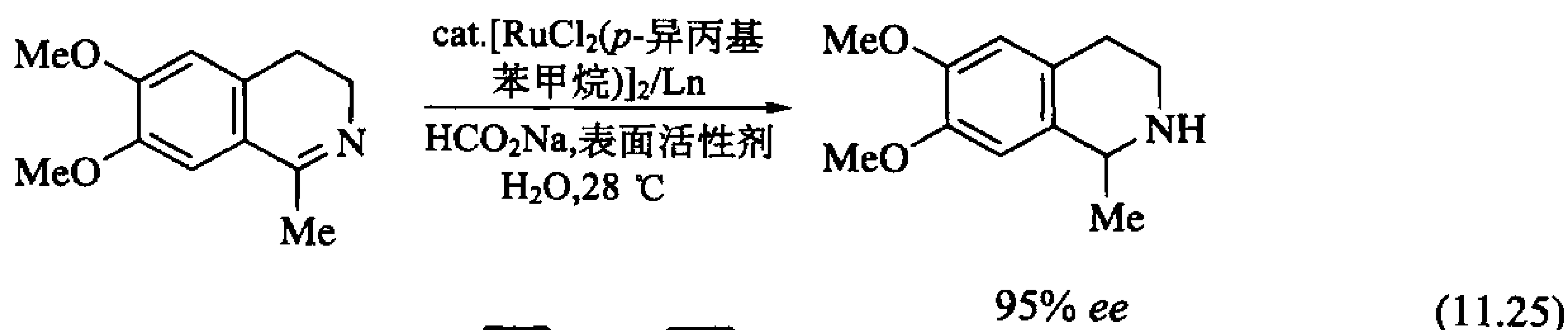
(11.22)

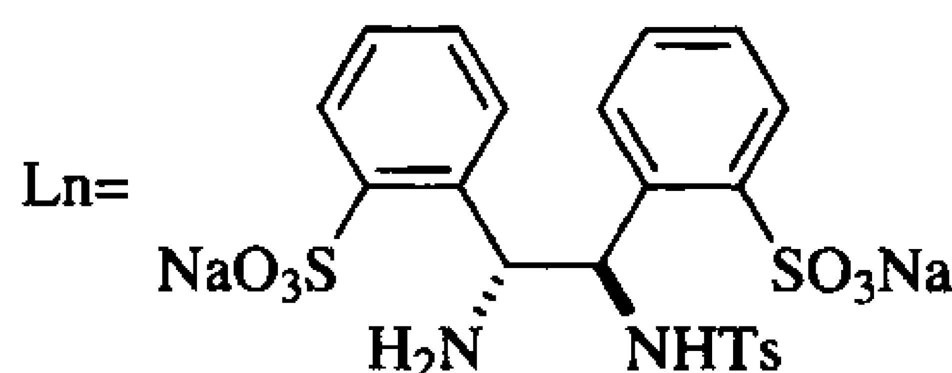
除了化学还原的方法外，亚胺和亚胺离子的催化氢化反应也能在水介质中进行。例如，Wilkinson 及其合作者报道，采用 $RhCl(PPh_3)_3$ 和[$Rh(PPh_3)_2$(diene)]PF_6 为催化剂前体，在室温下和 1 atm 的氢气气氛中，乙醇为溶剂，可进行亚胺的氢化反应。对于固体亚胺，采用水/乙醚相转移体系（反应式 11.23）[32]。从手性磺化二膦生成的手性铑(Ⅰ)催化剂可以催化在水/有机两相溶剂体系中碳-氮双键的不对称氢化反应，给出有 58% *ee* 值的产物胺（反应式 11.24）[33]。近来，已有报道水中亚胺和亚胺离子的高效对映选择性转移氢化反应，反应条件是：在水介质中，采用手性（*p*-异丙基苯甲烷）钌(Ⅱ)氯化物的二聚体络合物为催化剂和甲酸钠为氢源（反应式 11.25）[34]。









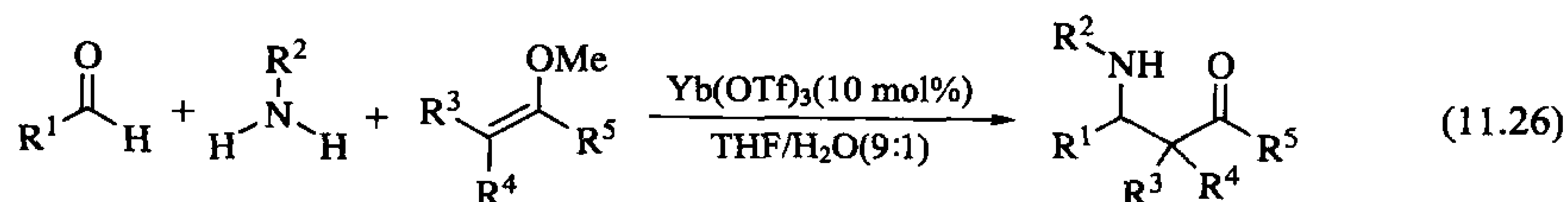


11.2.2 亲核加成

11.2.2.1 Mannich 类型反应

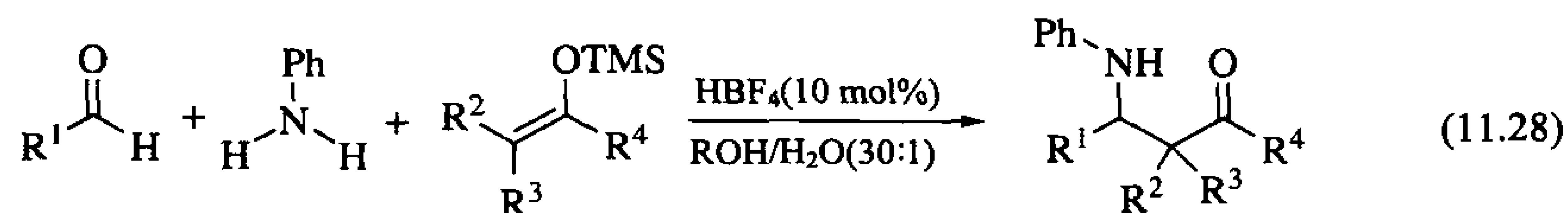
Mannich 类型反应对合成β-氨基羰基化合物是很有用的。水介质中的二级胺与酚和酮的 Mannich 反应与在醇或烃类溶剂中的反应比较，速度有很大提高[35]。近来，各种 Lewis 酸催化的 Mannich 类型反应已被广泛研究。Kobayashi 报道了在 THF/水（9∶1）的条件下，加入 10 mol%的三氟甲磺酸镱［$Yb(OTf)_3$］，醛与胺和乙烯基醚的反应给出 Mannich 产物[36]。此外，Loh 报道了水中三氯化铟催化的醛、胺和烯醇硅醚的一锅 Mannich 类型反应，以中等到良好的产率生成β-氨基酮和酯[37]。$MeOC(=CMe_2)OSiMe_3$ 和 $CH_2=CPhOSiMe_3$ 是适合的烯醇硅醚底物。反应完成后，催化剂能被回收，在有催化量的 $Ln(OTf)_3$ 或 $Cu(OTf)_2$（$OTf=O_3SCF_3$）时，Kobayashi 发现，醛、胺和硅基烯醇化合物的三组分 Mannich 类型反应在胶束体系中能顺利进行，以高的产率得到相应的β-氨基酮和酯（反应式 11.26）[38]。Kobayashi 还发现，Lewis 酸与表面活性剂结合的催化剂（LASC），应用于水中 Mannich 类型反应和其他 Lewis 酸催化的形成 C—C 键的反应都取得了非常成功的结果。该催化剂含有在水中稳定的 Lewis 酸

性金属阳离子，如钪(Ⅲ)和铜(Ⅱ)以及阴离子表面活性剂，如十二烷基硫酸盐和十二烷基磺酸盐（反应式 11.27)[39]。而且，对羟醛缩合反应研究的结果表明，在各种溶剂中，对于 LASC 催化的反应，水是最佳的溶剂。已经发现，只要有反应底物存在，即使底物是固体，LASC 在水中都能迅速形成稳定的胶体分散体。$Y(O_3SCF_3)_3$催化的 *N*-吡咯羧酸酯、甲醛和伯胺盐酸盐的水相 Mannich 类型反应以良好的产率得到单氨基烷基化产物[40]。对于这类在水/THF 中的偶联反应，四氟硼酸锌也是高效催化剂[41]。Kobayashi 还报道了中性盐，如三氟甲磺酸钠，催化的亚胺与硅基烯醇化合物的 Mannich 类型反应，在水中形成一个悬浮的反应介质。不寻常的动力学行为表明，Mannich 加成物的存在加速了悬浮液的形成[42]。



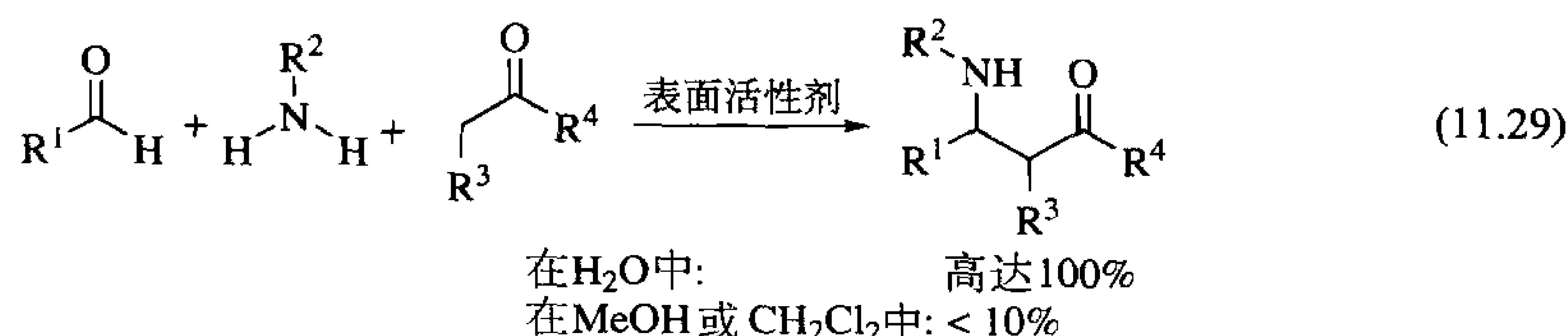


Brönsted 酸在催化水相 Mannich 类型反应方面也是非常有效的。Akiyama 曾进行了关于水相 $BF_3 \cdot EtO_2$ 催化的 Mannich 类型反应的研究。在此基础上，他们又报道，在加入表面活性剂后，HBF_4 催化的醛、胺和硅基烯醇化合物的水相 Mannich 类型反应[43]，反应以高产率给出 β-氨基羰基化合物[44]。从醛和氨一锅合成 β-氨基羰基化合物的反应也能顺利进行（反应式 11.28)[45]。还研究了 HBF_4 催化的烯酮硅缩醛与醛亚胺的 Mannich 类型反应的非对映选择性，烯酮硅缩醛可从 α-氧代酯制得。结果表明，在异丙醇/水中，采用从芳基酯制备的烯酮硅缩醛生成 *anti*-β-氨基-α-硅氧基酯，产物有优异的立体选择性；而在水中，采用从甲酯得到的烯酮硅缩醛，加入十二烷基硫酸钠，则优先给出 *syn*-异构体的产物[46]。



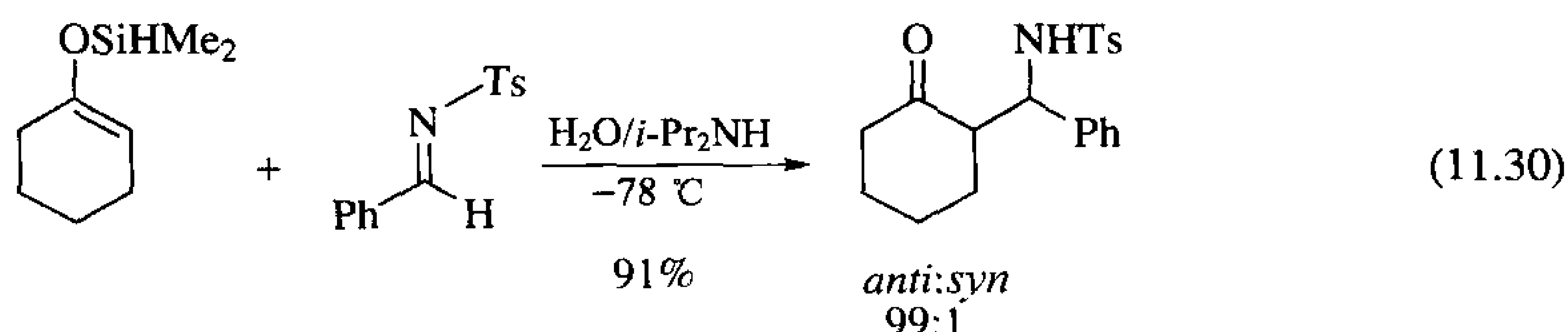
另一方面，为进行水相 Mannich 类型的反应，Kobayashi 还发展了与 Brönsted 酸结合的催化剂。醛、胺和酮（如苯甲醛、*p*-甲氧基苯胺和环己酮）的三组分 Mannich 类型反应能被十二烷基苯磺酸有效地催化，反应在水中和环境温度下进行，以良好的产率给出各种 β-氨基酮，而同样的反应在有机溶剂中进行得很慢

(反应式 11.29)[47]。这类催化剂对醛、胺和硅基烯醇化合物的水中反应也是有效的[48]。Brönsted 酸和表面活性剂也能分别使用[49]。例如，HBF_4（0.1 equiv.）催化的烯酮硅缩醛与醛亚胺的 Mannich 类型反应就能在水中顺利进行，SDS 的用量可低达 1 mol%。疏水的聚苯乙烯负载的磺酸（PS-SO_3H）也已被应用于这类水中偶联反应[50]。



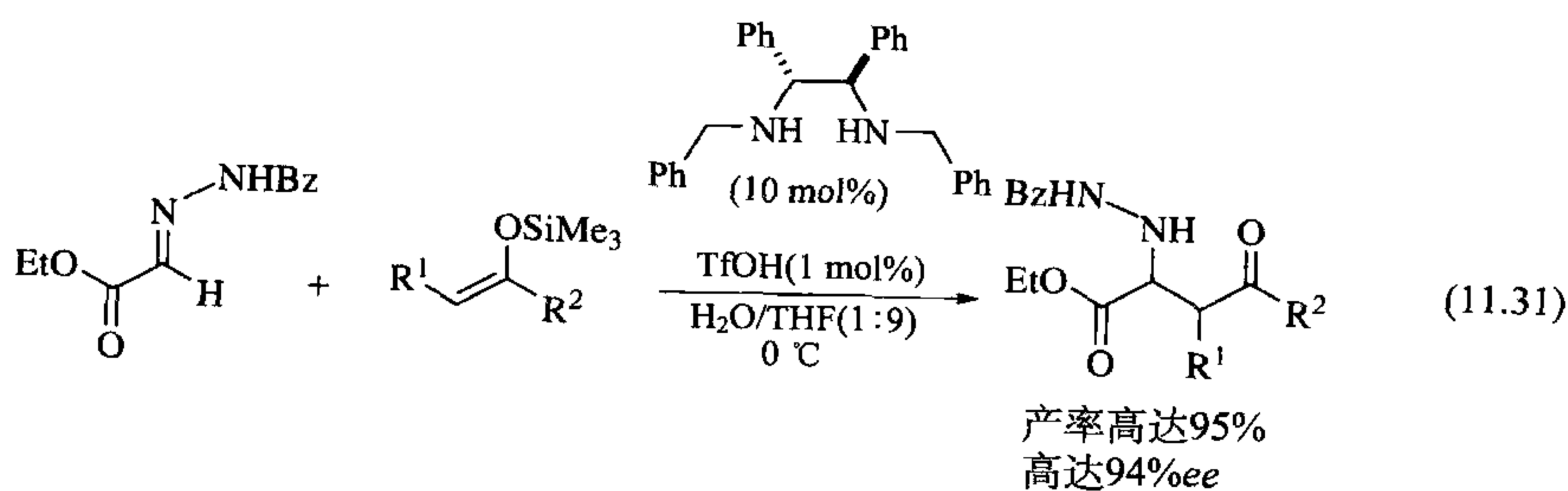
(11.29)

研究表明，二甲基烯醇硅醚能被二异丙胺和水活化，对 *N*-苯磺酰基亚胺有很高的反应活性，在没有 Lewis 酸或 Brönsted 酸时，就能生成 Mannich 类型反应产物[51]。例如，[(1-环己烯-1-基)氧]二甲基硅烷与 4-甲基-*N*-(苯基亚甲基)苯磺酰亚胺反应给出 *rel*-4-甲基-*N*-{(*R*)-[(1S)-(2-氧代环己基)苯基甲基]}苯磺酰亚胺，产率为 91%（*anti*-异构体），立体选择性高达 *anti*∶*syn*=99∶1（反应式 11.30）。另外，Li 及其合作者报道，通过烯丙基醇与亚胺在极性溶剂中的反应实现了钌催化的烯键迁移/羟醛缩合以及 Mannich 类型反应的串联反应[52]。

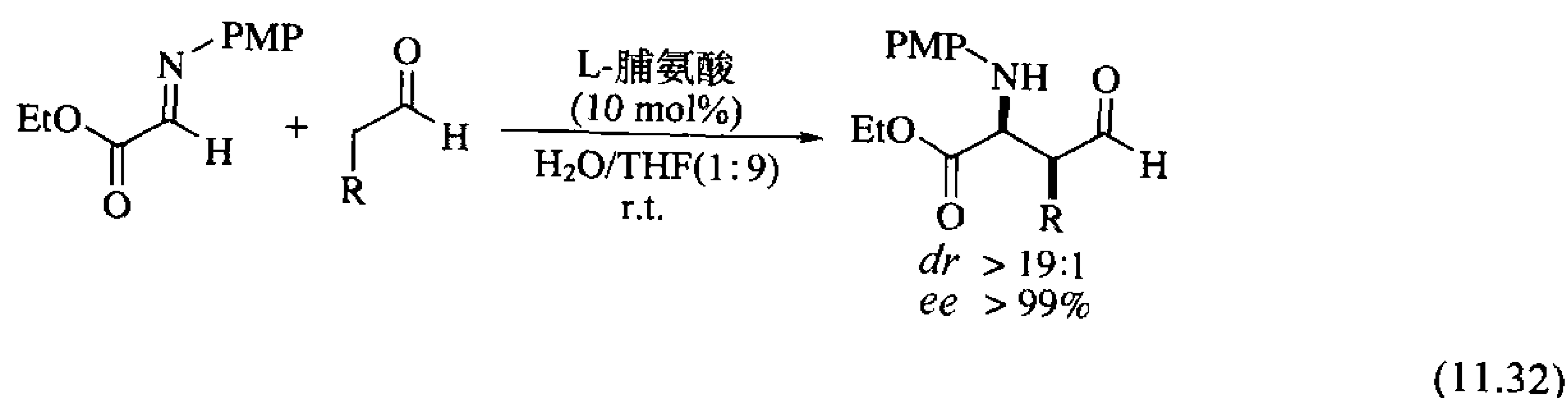


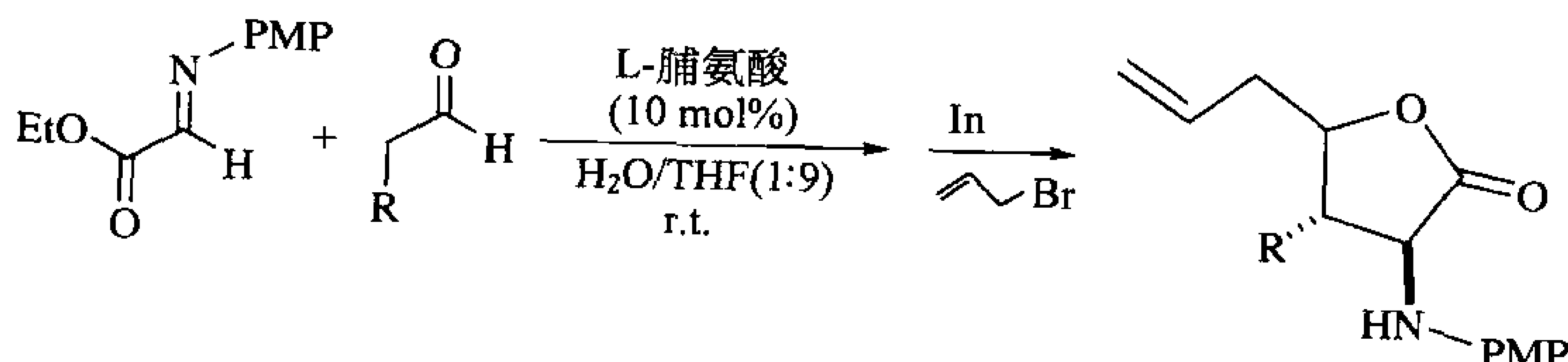
(11.30)

最近，已在水相条件下研究了不对称 Mannich 类型反应。Barbas 及其合作者报道，氨基酸催化的直接不对称羟醛缩合反应和 Mannich 类型反应能“容忍”少量水（<4%，体积分数）的存在[53]。Kobayashi 发现，采用 ZnF_2、手性二胺配体和三氟甲磺酸，能在水相成功实现亚肼基酯与烯醇硅醚的非对映和对映选择性 Mannich 类型反应（反应式 11.31）[54]。手性醛亚胺与 2-硅氧基丁二烯的非对映选择性 Mannich 类型反应，在有三氟甲磺酸锌和水存在时，得到具有 74%～90% *de* 值的产物[55]。Cordova 和 Barbas 报道，采用 L-脯氨酸为催化剂，有机催化不对称直接 Mannich 类型反应可在水介质中进行。保护的 α-亚胺乙醛酸乙酯与醛之间的反应生成 β-甲酰基取代的 α-氨基酸衍生物，产物具有优异的非对映选择性（*syn*/*anti* 高达 19∶1）和高的对映选择性（*ee* 值在从 72%到 99%以上）。在水介质中，脯氨酸催化的 Mannich 类型反应与铟促进的烯丙基化反应结合进行，实现了环状 γ-烯丙基取代的 α-氨基酸衍生物的一锅不对称合成，产物的 *ee* 值高达 99%以上（反应式 11.32）[56]。



(11.31)

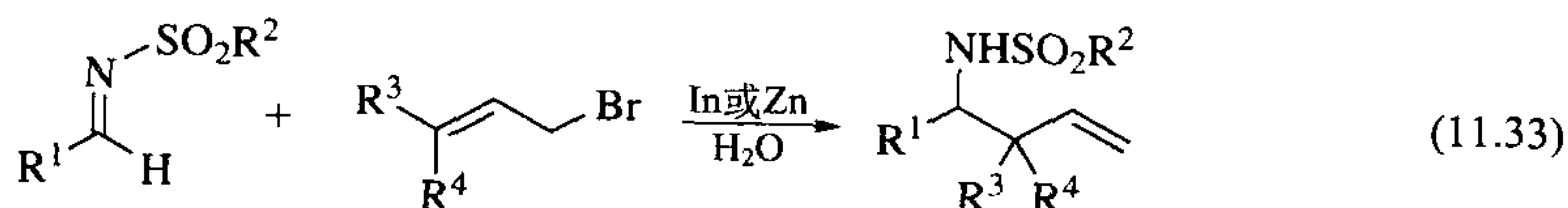




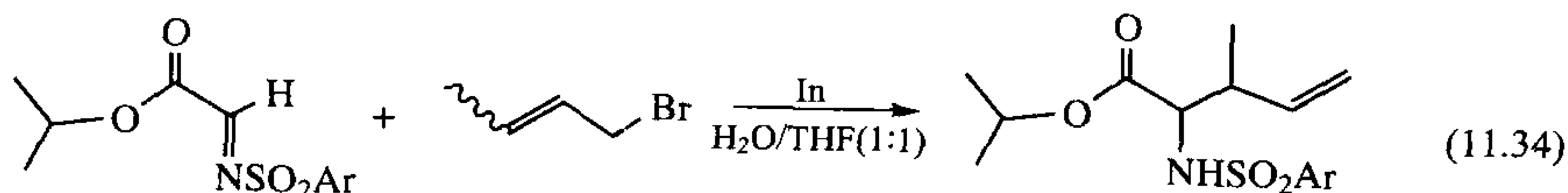
(11.32)

11.2.2.2　烯丙基的加成

如 Grieco 等报道[57]，伯胺与甲醛原位生成的亚胺盐能与预先生成的烯丙基锡进行水相烯丙基化反应。Chan 报道了水中铟[58]和锌[59]参与的 *N*-磺酰基亚胺的烯丙基化反应（反应式 11.33）。需注意的是，在这样的条件下，相应的醛亚胺不能被烯丙基化，这是因为醛亚胺可能先被水解。也已考察了带有相邻螯合基团的磺酰亚胺的水相丁烯基化（crotylation）反应。反应以高的非对映选择性生成 *syn*-异构体（反应式 11.34）[60]。



(11.33)

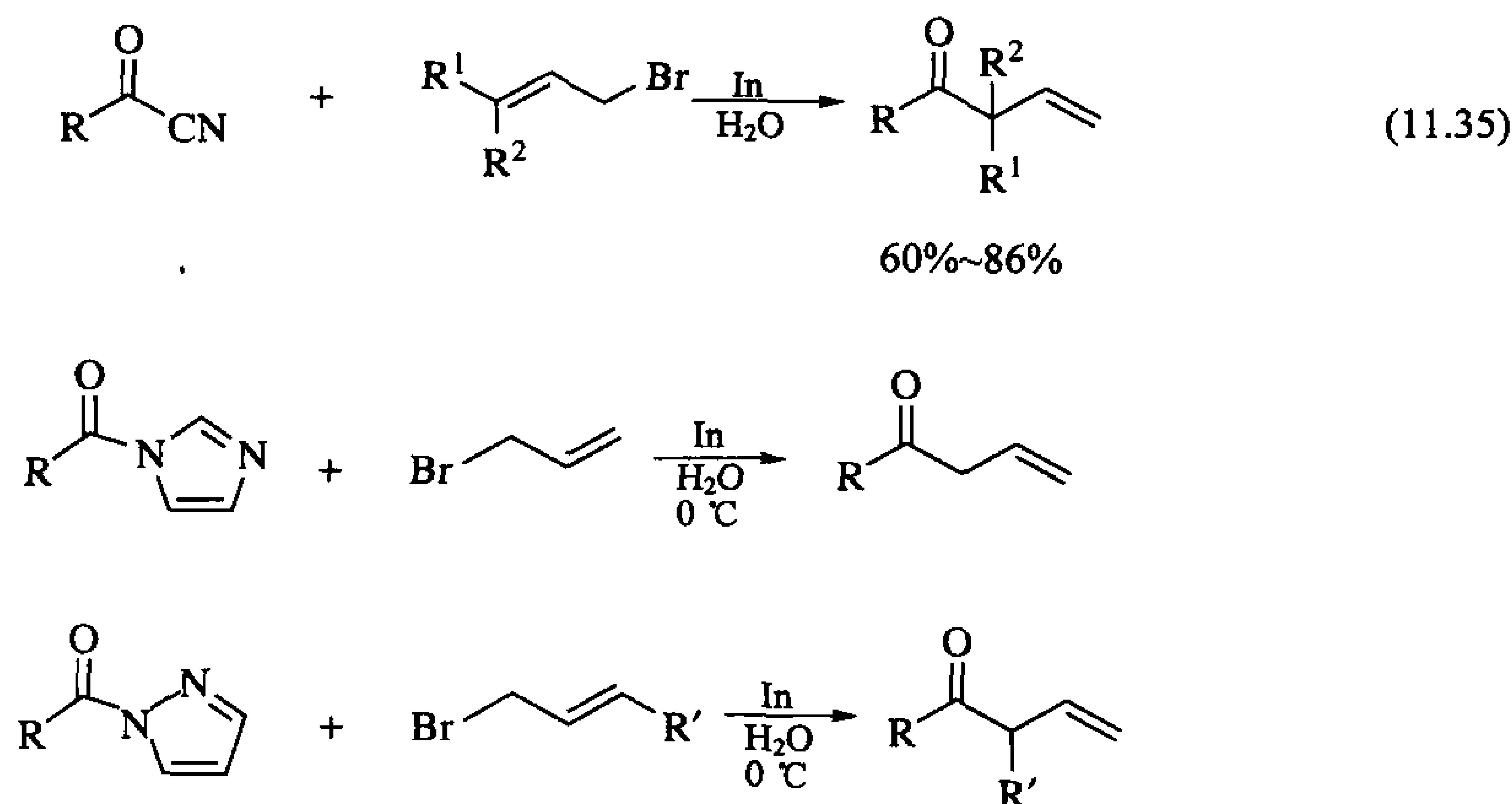


(11.34)

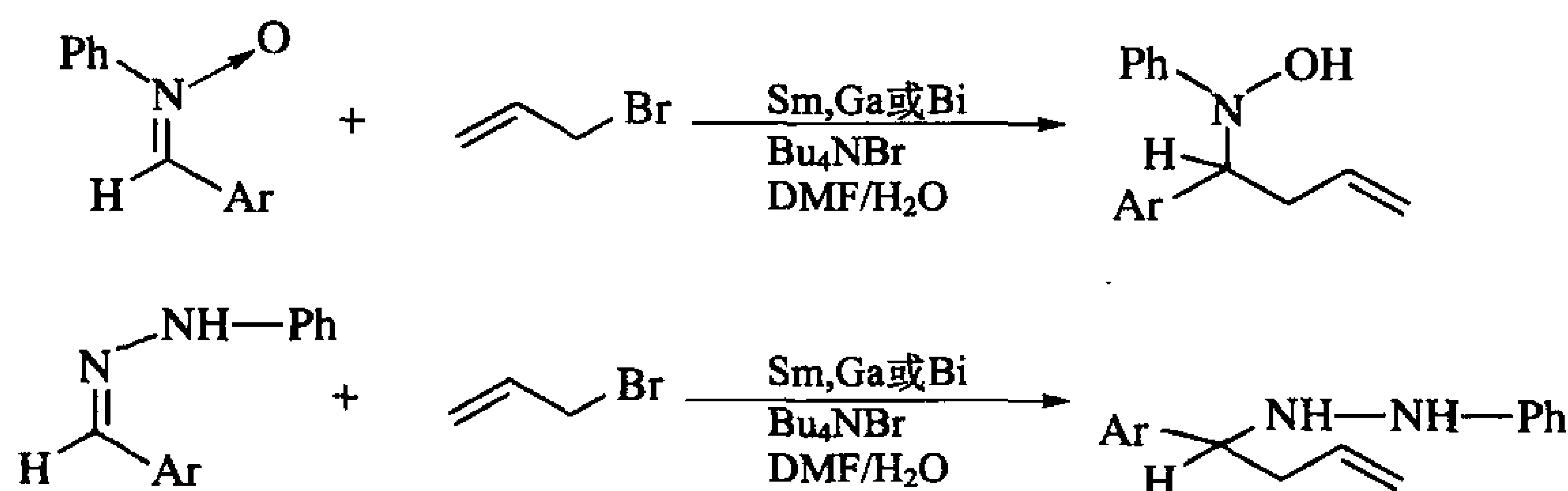
syn:*anti* = 95:5

通过铟参与的酰基咪唑和吡唑[61]与烯丙基卤化物的水相烯丙基化反应能实现 β,γ-不饱和酮的简易而区域选择性的合成（图示 11.1），该方法已被应用于单萜类艾蒿酮（artemesia ketone）的合成。铟参与的酰基氰化物的烯丙基化反应也

能得到同样的产物（反应式 11.35）[62]。对于硝酮和腙的水相烯丙基化反应，钐、镓和铋都可用作促进剂，在水介质中加入 Bu_4NBr，给出高烯丙基羟胺和高烯丙基酰肼（图示 11.2）[63]。在微波活化的条件下，镓和铋参与的反应能被大大加速。

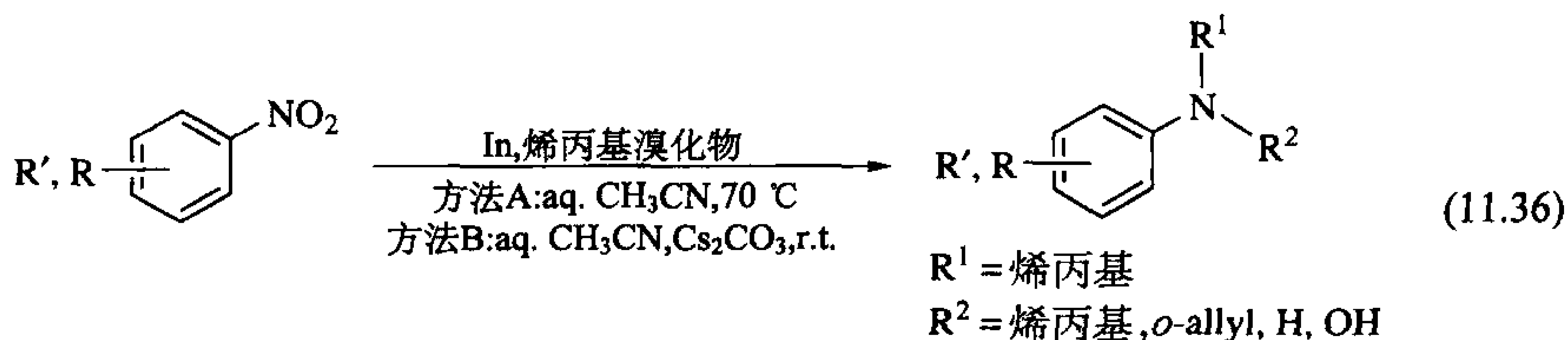


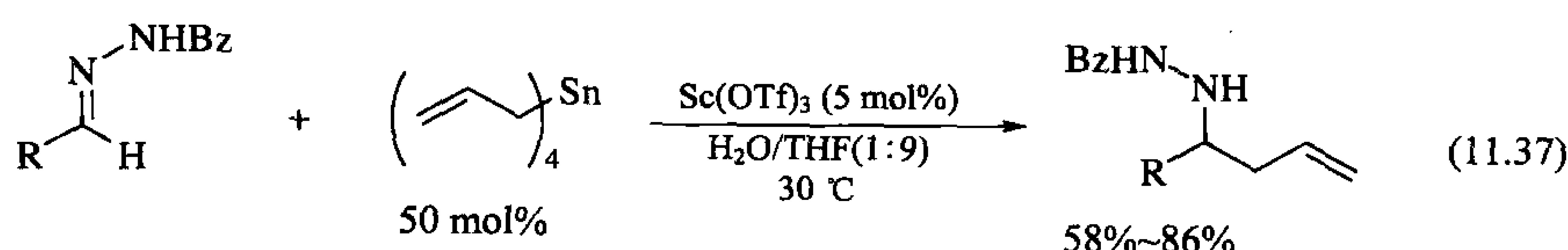
图示 11.1

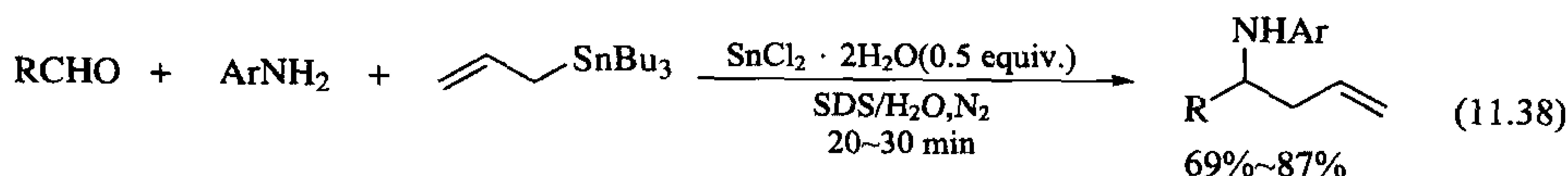


图示 11.2

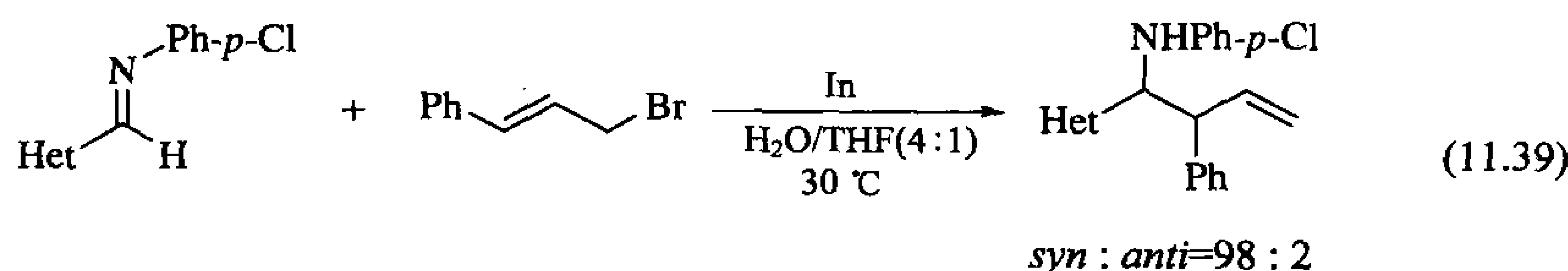
在类似的条件下能进行硝基苯衍生物上的硝基烯丙基化反应（反应式 11.36）[64]。以三氟甲磺酸钪为 Lewis 酸催化剂，各种苯甲酰腙与四烯丙基锡的反应可在水介质中进行（反应式 11.37）[65]。在相同的介质中，醛、苯甲酰肼和四烯丙基锡的三组分反应也能被三氟甲磺酸钪催化。该反应被应用于噁唑烷酮衍生物的制备。在水中，加入表面活性剂 SDS，采用二氯化锡二水合物，从醛、胺和烯丙基三丁基锡出发可实现高烯丙基胺的三组分合成（反应式 11.38）[66]。



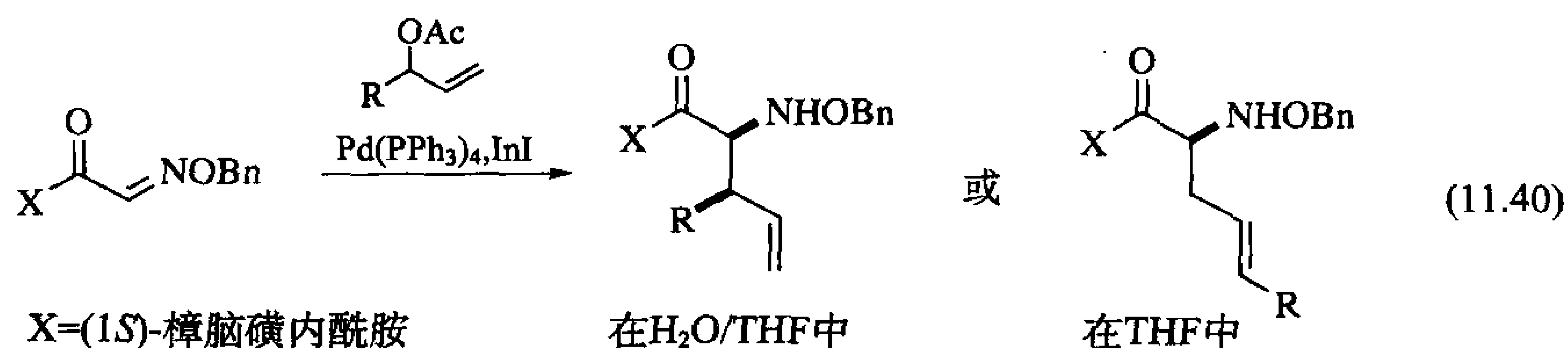


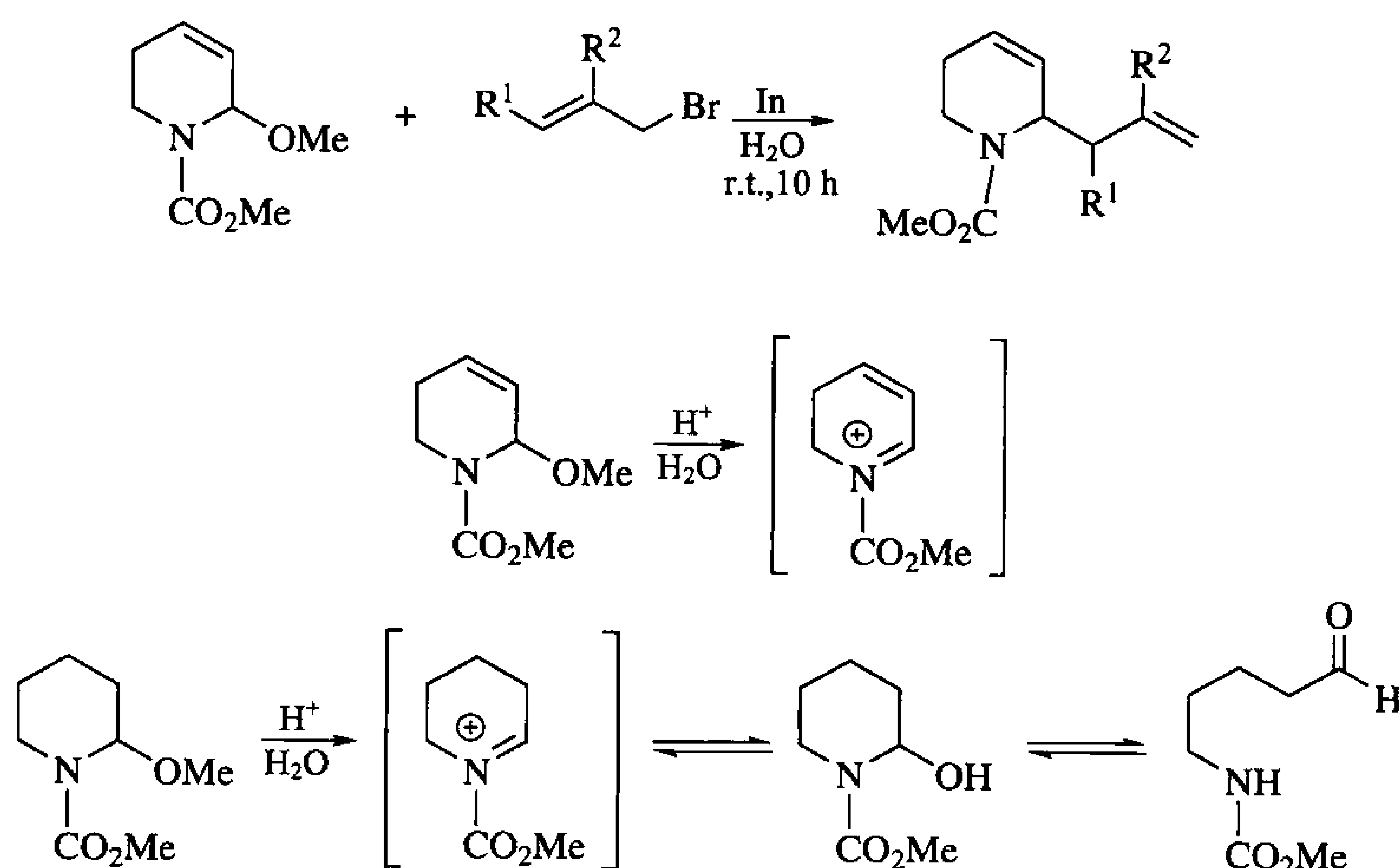


在水溶液中，二级胺与甲醛产生的亚胺离子能进行锡、铝和锌参与的 Barbier 类型的烯丙基化反应，反应可被铜催化，生成高烯丙基叔胺，产率高达 85%[67]。从 2-吡啶基醛/2-喹啉基醛和芳基胺原位产生的亚胺经历铟参与的水相 Barbier 烯丙基化反应给出高烯丙基胺[68]。2-丁烯基溴化物和肉桂基溴化物进行的非对映选择性的烯丙基化反应，其产物的 *dr* 值高达 98∶2（反应式 11.39）。



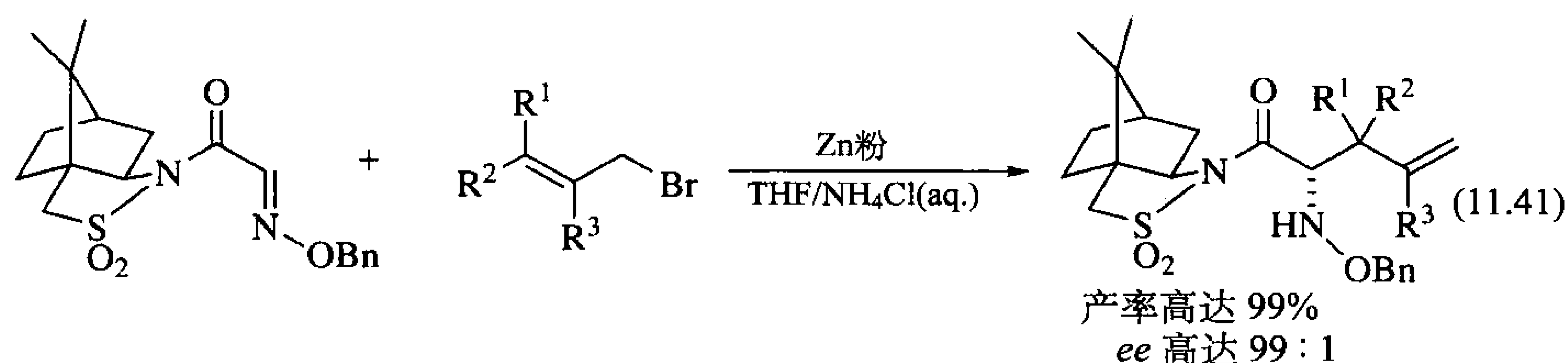
已研究了有水存在时，加入催化量的钯(0) 络合物和碘化铟(Ⅰ)，缺电子的亚胺与烯丙基醇衍生物的烯丙基化反应（反应式 11.40）[69]。通过铟参与的烯丙基溴对 α-甲氧基哌啶衍生物在水中的加成反应，可以制备 α-取代的高烯丙基哌啶（图示 11.3）。γ-取代的烯丙基溴在取代基多的末端成键：即当烯丙基溴是 γ-取代时，产物中，*syn*-立体异构体为主要成分。如果底物不具有能紧密螯合的基团，反应则不能进行。现已发现，水作为溶剂能加速铟参与的 β,γ-不饱和哌啶鎓离子的 Barbier 类型烯丙基化和苄基化反应，不饱和哌啶鎓离子可以从 β,γ-不饱和-α-甲氧基-*N*-甲氧基羰基哌啶得到，而在采用 β,γ-饱和的-α-甲氧基-*N*-甲氧基羰基哌啶时，则生成开环的烯丙基化产物。采用除水以外的溶剂则得到低产率的烯丙基化和苄基化反应产物。原因可能是，对于从 β,γ-不饱和的-α-甲氧基-*N*-甲氧基羰基哌啶生成哌啶鎓离子中间体，水是最关键的（图示 11.3）[70]。

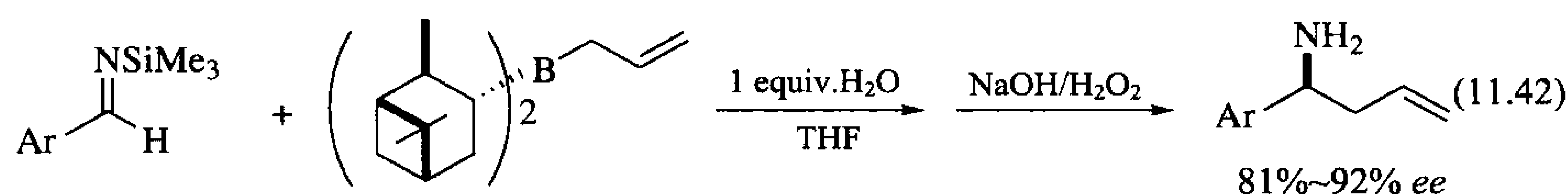




图示 11.3

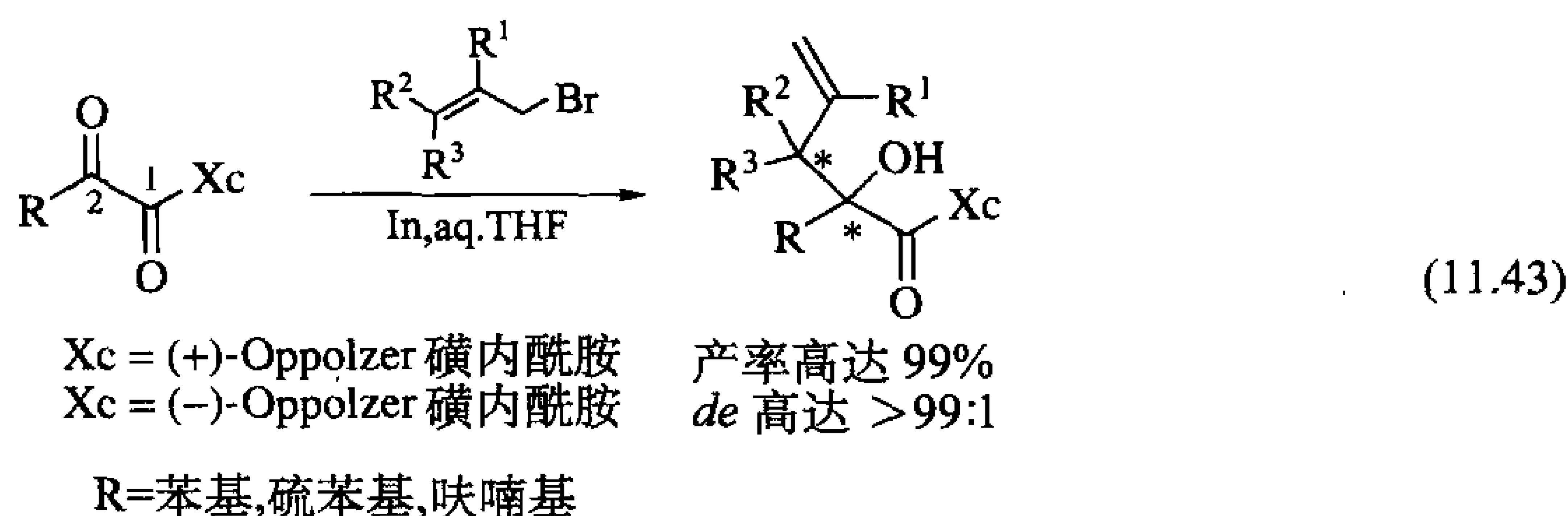
已研究了碳-氮多重键的立体选择性烯丙基化反应。烯丙基锌溴化物与从(S)-缬氨酸酯衍生得到的芳香亚胺的加成反应会受到构型易反转的影响，从而导致随着反应时间的增加，产物中非对映异构体的比例可能降低。在有微量水存在时进行反应，或采用 $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ 作催化剂，能使低的反应速度加快，从而能避免逆烯丙基化反应[71]。Hanessian 报道，从 O-苄基乙醛酸肟的磺内酰胺（sultam）衍生物与烯丙基溴的反应可合成对映异构体纯的或高对映异构化的烯丙基甘氨酸及其链式取代的同系物，需在氯化铵水溶液的反应体系中加入锌粉（反应式 11.41）[72]。Brown 注意到，在 N-三甲基硅基苯甲酰亚胺与 B-烯丙基二异松蒎基硼烷的不对称硼烷化反应中，水起着非常重要的作用[73]。反应需要加入 1 当量的水（反应式 11.42）。

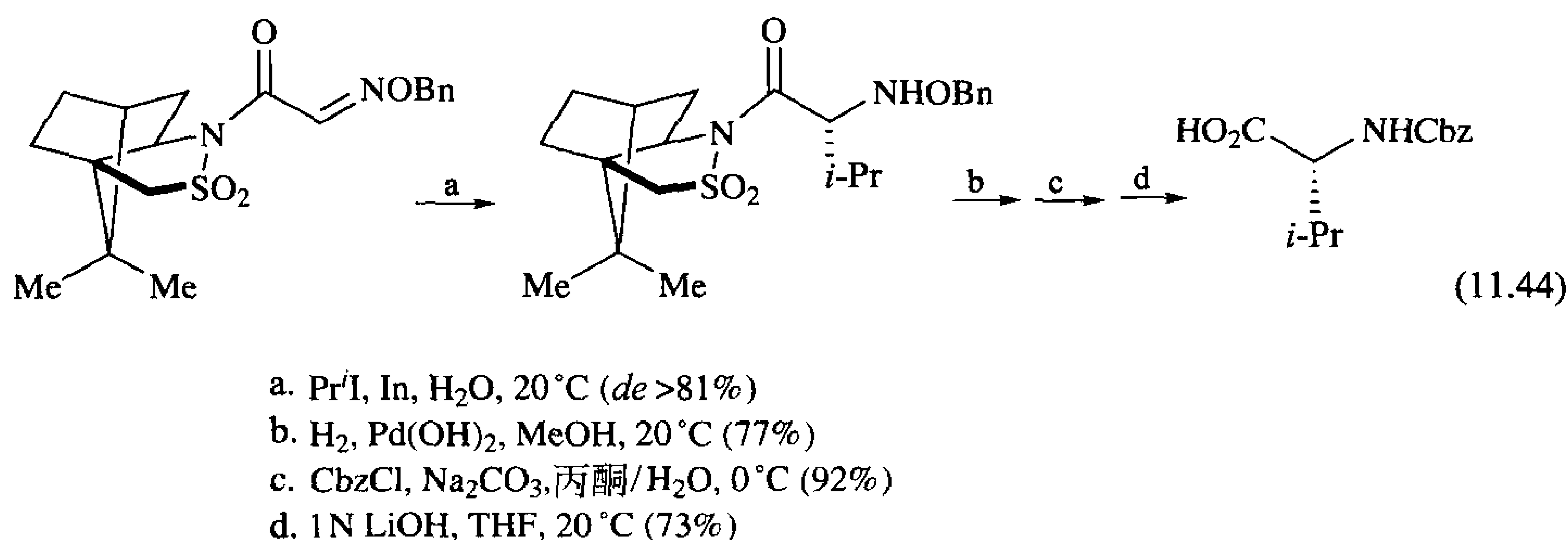




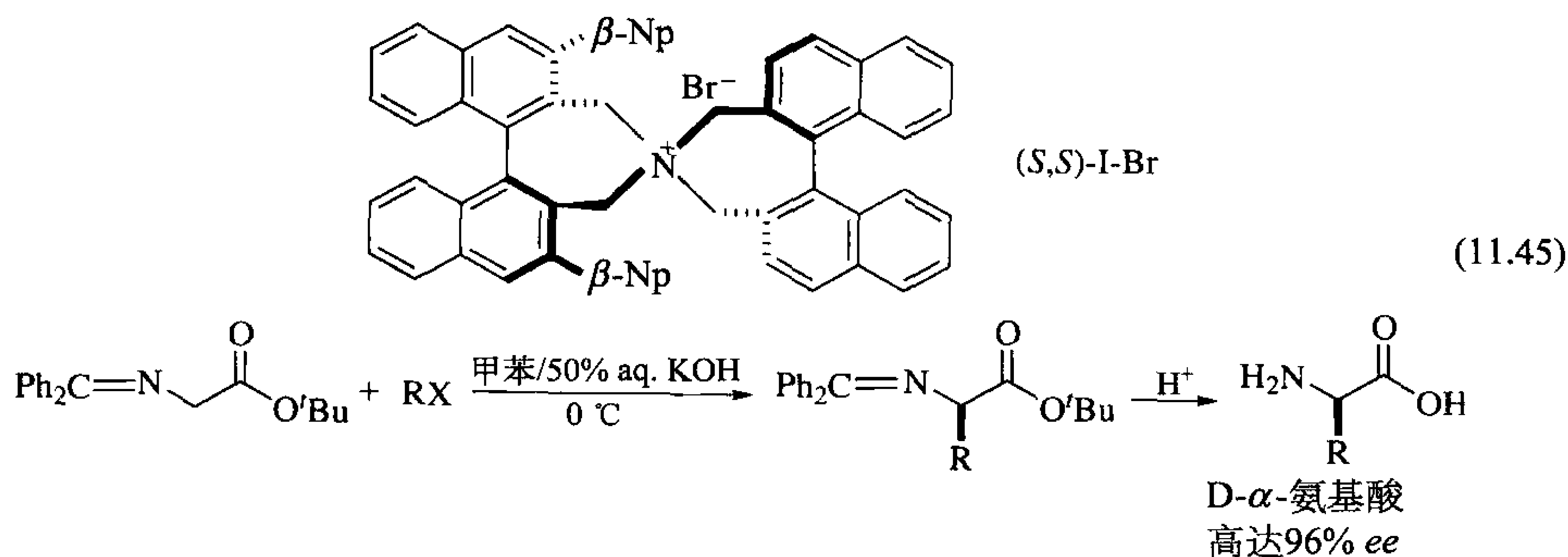
铟参与的从 Oppolzer 磺内酰胺试剂生成的 α-酮亚胺的烯丙基化反应能在水/THF 中进行，反应产率良好（反应式 11.43）[74]。在水介质中，乙醛酸肟醚的

Oppolzer 磺内酰胺衍生物进行的铟参与烯丙基化反应具有优异的非对映选择性，给出各种对映选择性纯的 α-氨基酸（反应式 11.44）[75]。有趣的是，这些底物的铟参与烷基化反应也能在水中进行（反应式 11.49）[87]。

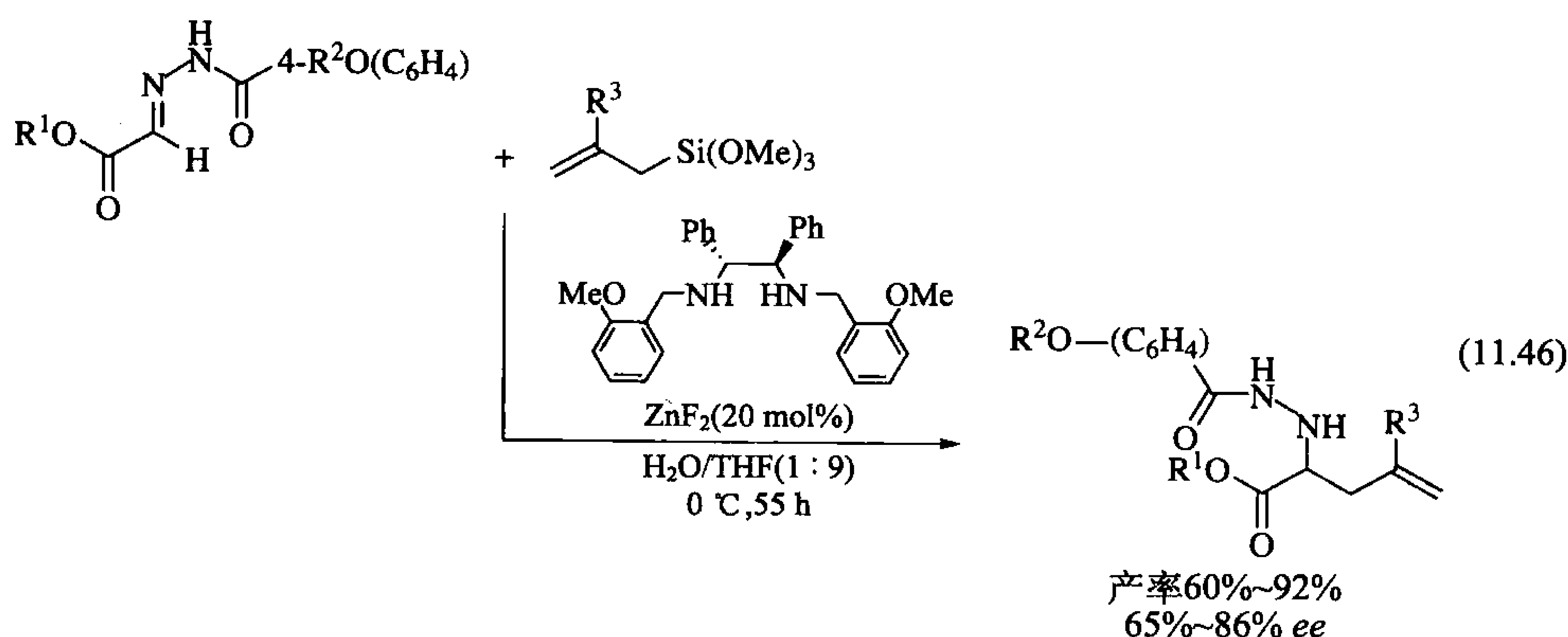




最近报道了水介质中催化的亚胺和亚胺衍生物的不对称烯丙基化反应。在研究以甘氨酸叔丁酯和二苯酮生成的 Schiff 碱（$Ph_2C{=}NCH_2COOCMe_3$）为底物的烯丙基化反应时，评估了 N-螺环 C_2-对称的手性季铵盐［(S,S)-β-Np-NAS-Br］［(S,S)-I-Br］的性能。该反应还被应用于天然和非天然氨基酸的合成（反应式 11.45）[76]。



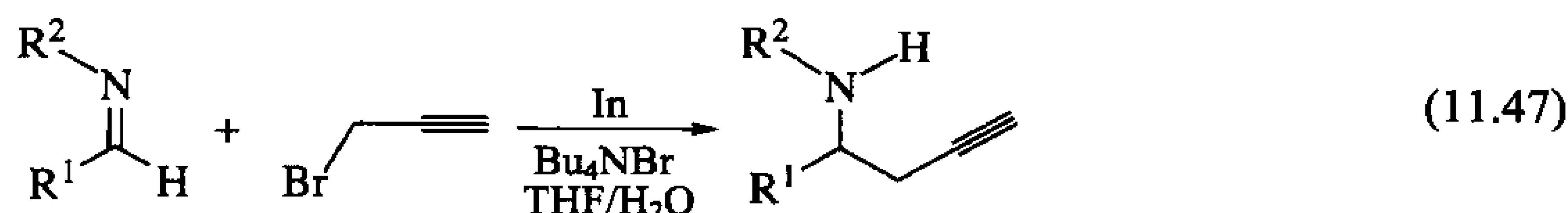
已开发出常规的，对映选择性合成抗生素 L-氮杂酪氨酸的方法。在有催化量的 ZnF_2-手性二胺时，亚肼基酯（hydrazonoester）与烯丙基硅烷的水相不对称烯丙基化反应生成(苯甲酰基)肼基-4-戊酸酯，反应有高的对映选择性（反应式 11.46）[77]。



(11.46)

11.2.2.3 与炔丙基卤化物的反应

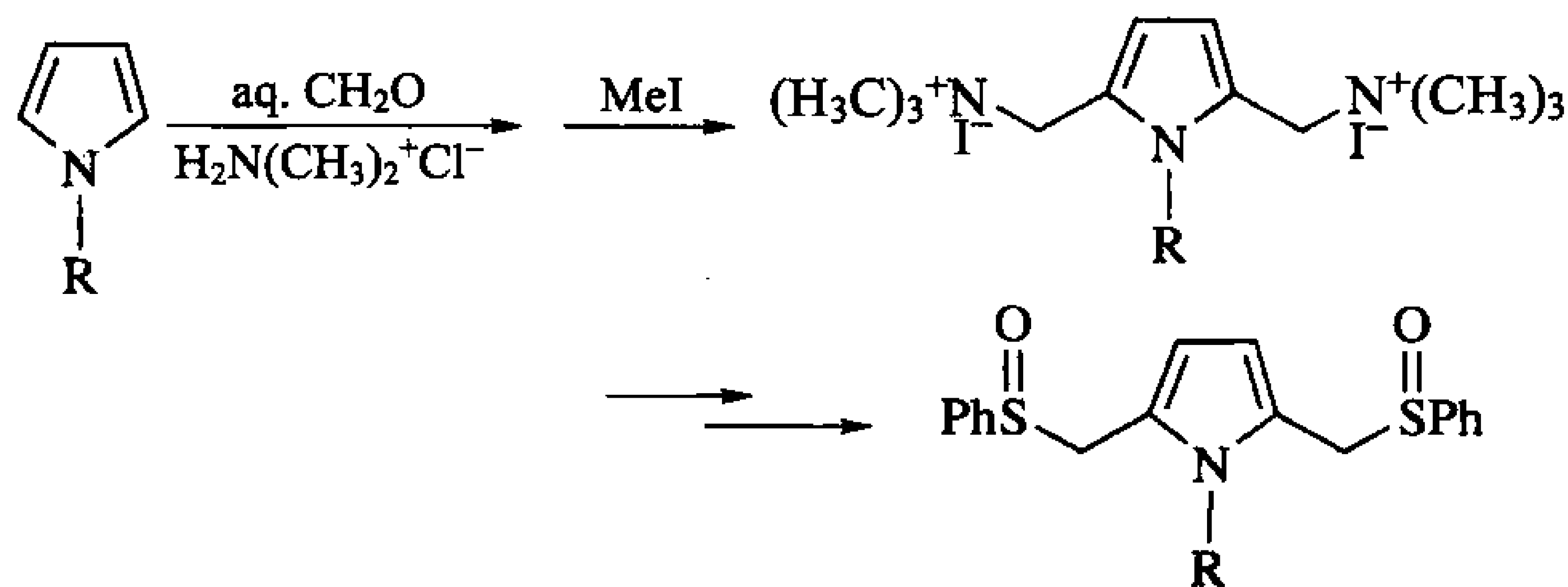
铟参与的炔丙基溴与各种亚胺和亚胺氧化物的偶联反应给出高炔丙基胺衍生物，反应条件温和，在水介质中进行[78]。也研究了有催化量的钯(0)络合物和碘化铟(Ⅰ)存在时的水相乙醛酸肟醚的炔丙基化反应（反应式 11.47）[79]。



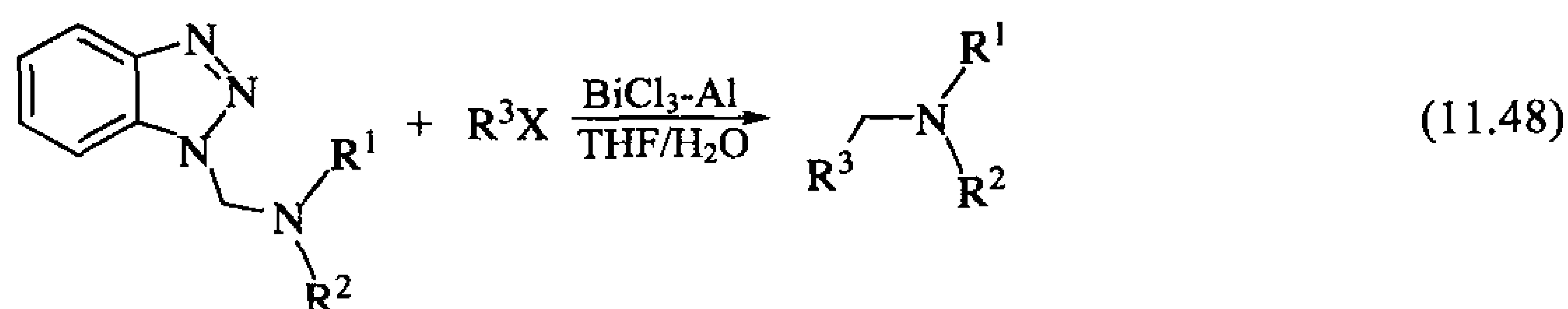
(11.47)

11.2.2.4 烷基的加成

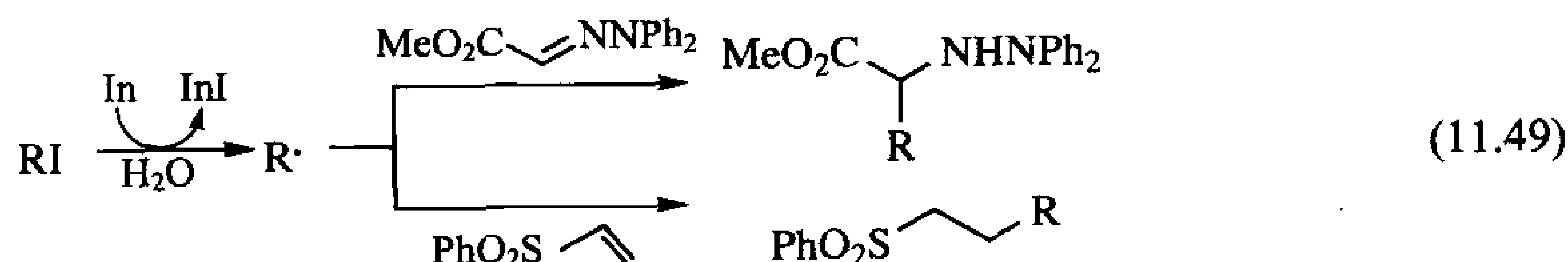
Katrizky[80]报道，加入三氯化铋-金属铝，烷基卤化物（以及烯丙基卤化物）与 *N*-烷基氨基苯并三唑在 THF/水中20 ℃下反应能高产率地给出相应的高烷基胺（homoalkylated amine）（反应式 11.48)。在氯仿/浓 NaOH 水溶液的两相体系和在均相介质中研究了$^-CCl_3$阴离子对 *N*-烷基吡啶鎓盐的竞争性加成反应[81]。通过甲醛水溶液与二甲基胺氯化氢盐的反应，接着再与碘甲烷反应可实现 1-烷基吡咯的氨甲基化，给出 1-烷基 2,5-双[(三甲基铵)甲基]吡咯二碘化物（图示 11.4)[82]。

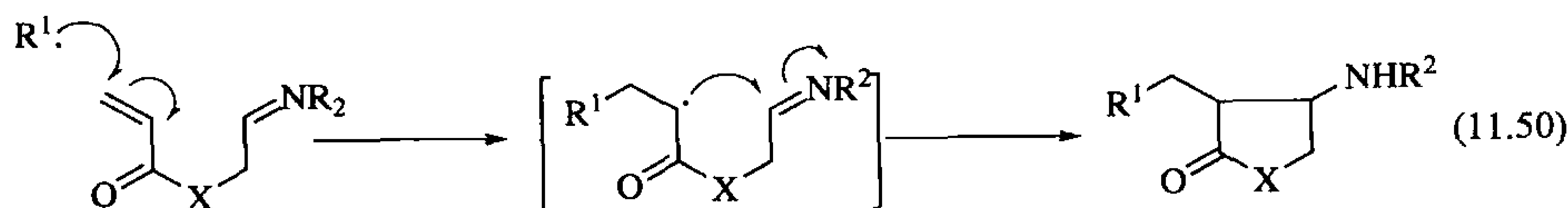


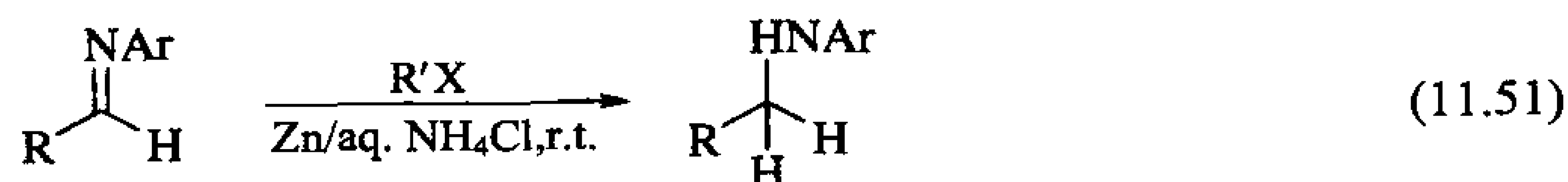
图示 11.4

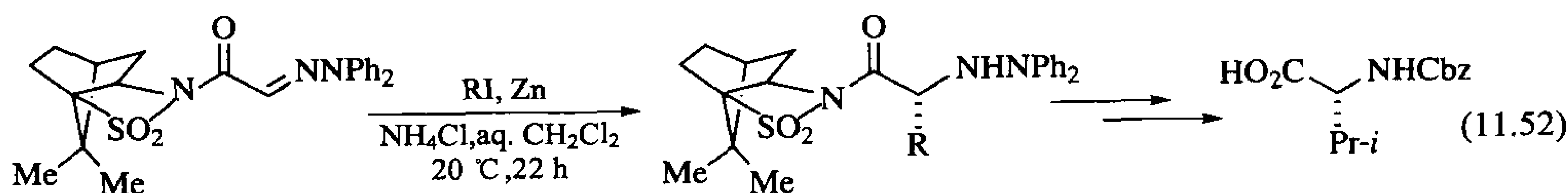


Clerici 和 Porta 报道，苯基、酰基和甲基自由基能加成到亚胺离子 PhN^+Me $=CHMe$ 的 α-C 原子上，以 80% 的总产率分别给出 PhNMeCHMePh，PhN-MeCHMeAc 和 $PhNMeCHMe_2$[83]，这些离子可由钛催化的 N-甲基苯胺与乙醛缩合反应原位产生。最近，Miyabe 及其合作者研究了各种自由基对亚胺衍生物的加成反应。从烷基碘化物和三乙基硼烷生成的烷基自由基可在水介质中加到亚胺衍生物，如肟醚、腙和硝酮[84]。反应也可在固体负载的条件下进行[85]。在这样的反应条件下 N-磺酰亚胺也是有效的[86]。铟作为参与试剂同样也很有效（反应式 11. 49）[87]。同时还发展了肟醚与腙的自由基加成-环化串联反应（反应式 11. 50）[88]。Li 及其合作者报道，通过水中锌参与的简单烷基自由基对亚胺和烯胺的加成反应可合成 α-氨基酸衍生物和胺（反应式 11. 51）[89]。带有手性樟脑磺内酰胺的腙进行锌参与的自由基反应给出相应的烷基化产物，该产物具有良好的非对映选择性，能被转化为对映选择性纯的 α-氨基酸（反应式 11. 52）[90]。



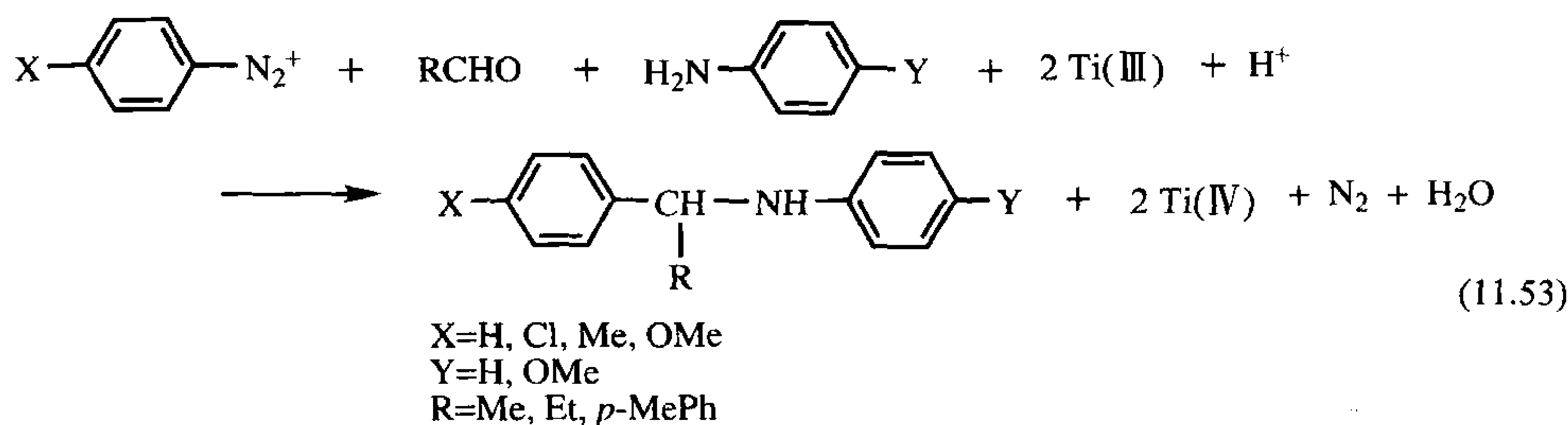




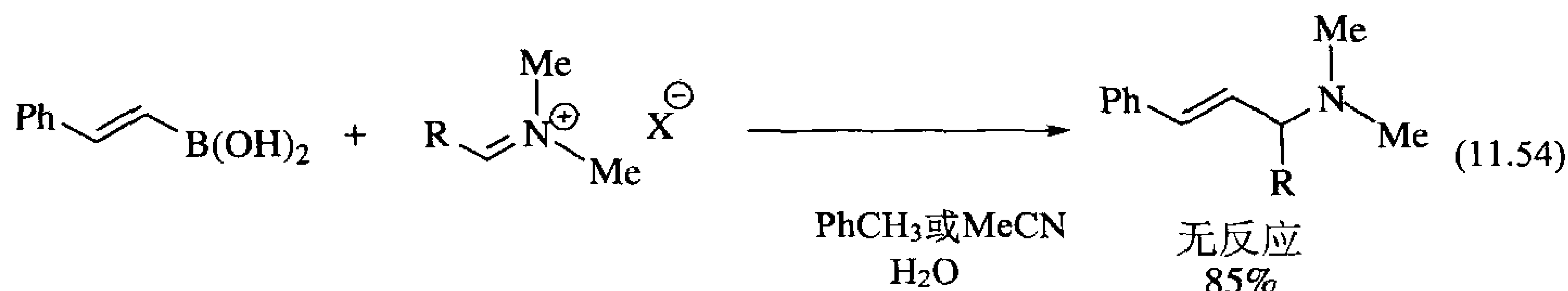


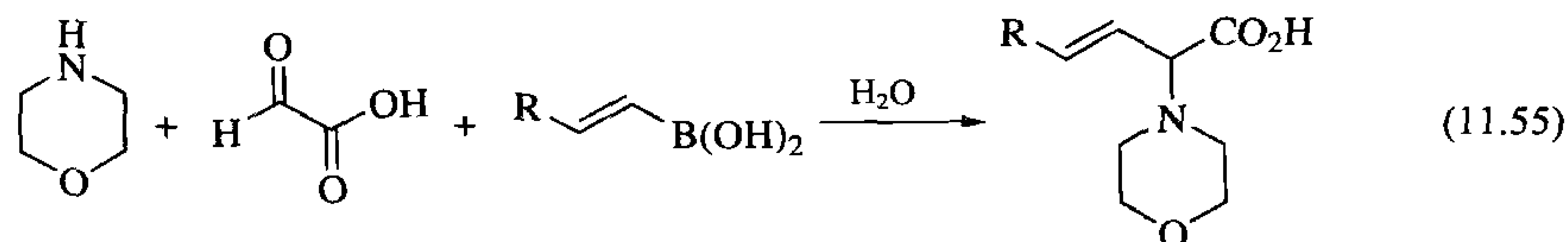
11. 2. 2. 5　乙烯基和芳基的加成

以水为介质，若有 $TiCl_3$ 存在时，由重氮盐分解产生的芳基自由基与亚胺盐的反应可生成仲胺（反应式 11. 53）[91]。从芳香胺和醛原位生成亚胺盐。

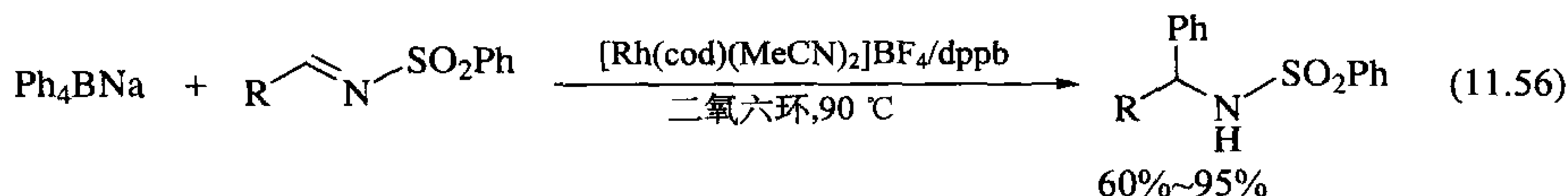


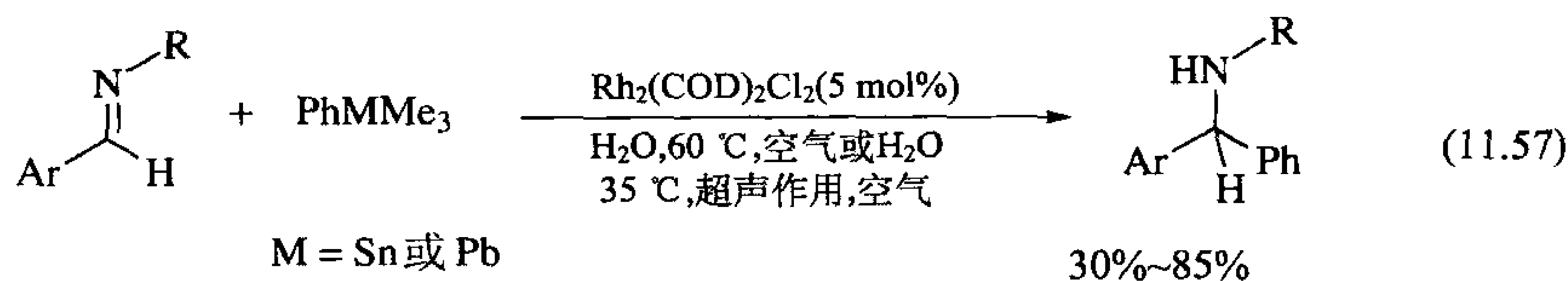
Petasis 报道了乙烯基硼酸对亚胺盐的高效加成反应[92]。当乙腈为溶剂时，没有反应发生，而在水中，反应顺利进行给出烯丙基胺（反应式 11.54）。从乙醛酸和胺衍生得到的亚胺离子与硼试剂的反应生成新型的 α-氨基酸（反应式 11.55）。在有催化量的 Cp_2ZrCl_2 和水存在时，炔烃的碳铝化反应（carboalumination）给出乙烯基铝中间体，该中间体可作为亲核试剂与对映异构体过量很高的 t-丁基和 p-甲苯基亚磺酰亚胺进行后续的加成反应，以高的非对映选择性和良好的产率得到手性烯丙基亚磺酰胺[93]。





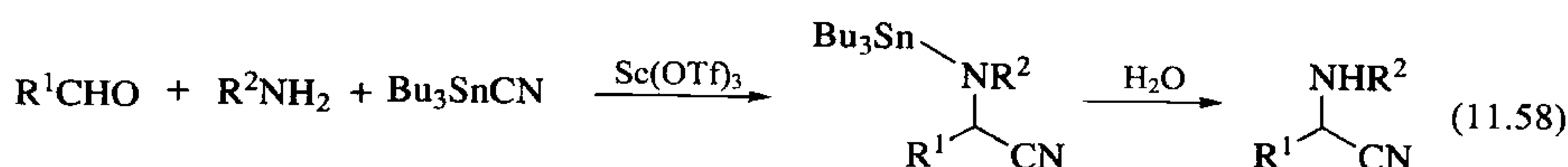
Miyaura 及其合作者报道了铑催化的芳基硼酸酯与 N-磺酰亚胺在水相条件下的反应，结果表明，N-磺酰亚胺首先发生水解。反应必须在无水的有机溶剂中进行（反应式 11.56）[94]。相反，Wang 和 Li[95]最近报道，在有铑催化剂时，35 ℃下，亚胺与苯基三甲基锡或苯基三甲基铅能在水中和空气气氛下反应，以良好的产率给出相应的二芳基甲基胺，反应需在超声波的照射下进行（反应式 11.57）。





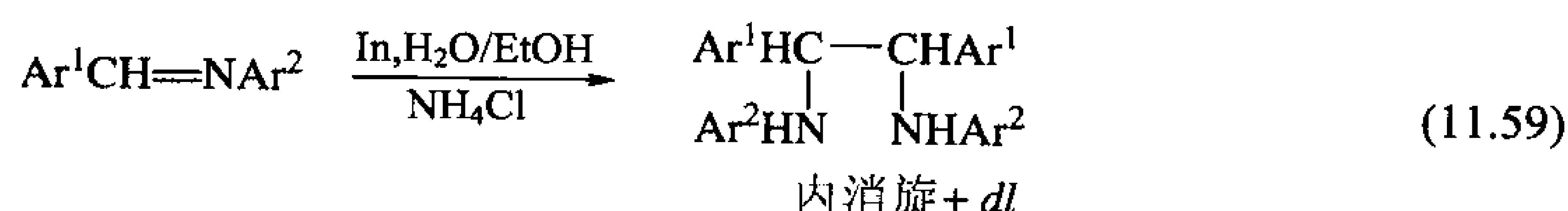
11.2.2.6　其他的亲核加成反应

除了上述加成反应外，炔基对亚胺的水中加成反应已被广泛研究，有关内容已在有关炔烃的第 4 章中论及。在有催化量的 $Yb(O_3SCF_3)_3$ 存在时，亚胺与 Me_3SiCN 的反应以优异的产率生成 α-氨基腈。虽然某些亚胺很难制备和纯化，但是，醛、胺和 Me_3SiCN 的三组分反应进行得很顺利[96]。采用 $Sc(O_3SCF_3)_3$ 作催化剂，在水介质中，只要简单地将醛、胺和三丁基氰基锡化物混合就可顺利进行 Strecker 类型的反应（反应式 11.58）[97]。对于以二异丙基酒石酸酯为手性辅基，Reformatsky 试剂与亚胺的不对称加成反应，少量的水起着关键的作用[98]。

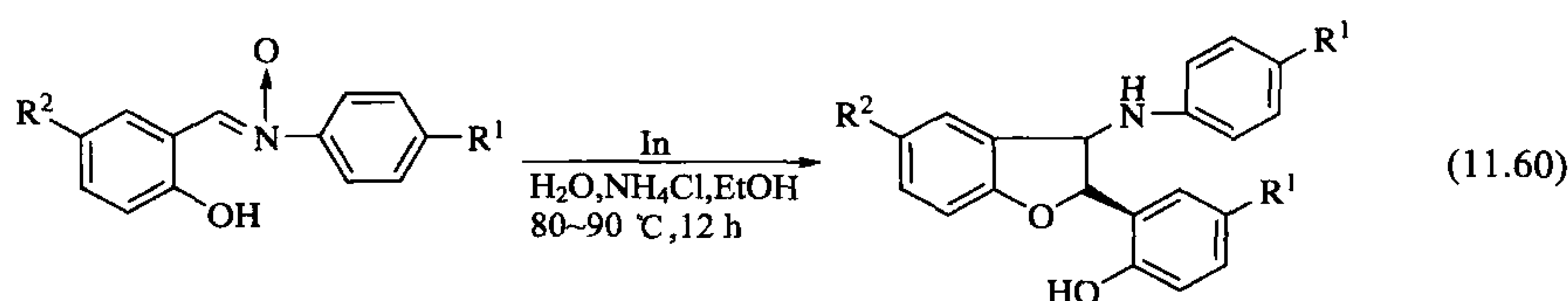


11.2.3　还原偶联反应

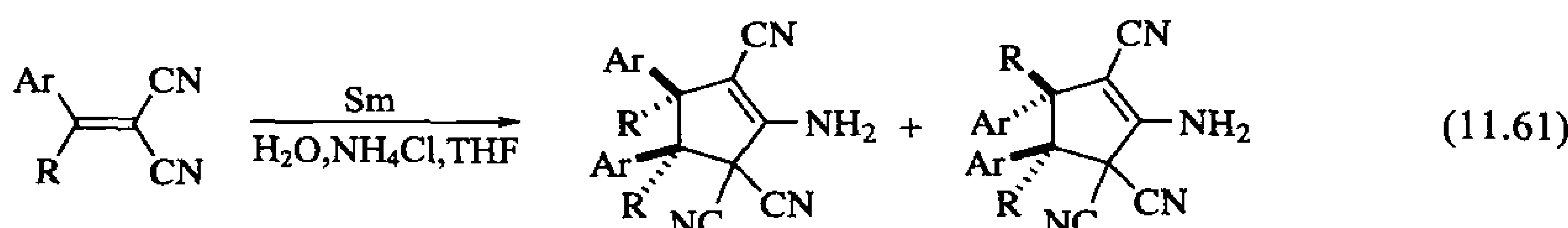
从芳香醛和芳香胺得到的酰亚胺在水/乙醇中进行铟参与的还原偶联反应生成邻二胺（反应式 11.59）[99]。在这些反应中使用了细小的金属铟棒。由于是单分子还原反应，没有发现副反应。现已发现，加入 NH_4Cl 能加速反应。在 CH_3CN，DMF 或含水的 DMF 中，反应都不进行。采用非芳香底物也会导致反应失败。



酰亚胺还原偶联成邻二胺的反应已能在锌粉和 10% NaOH 溶液的条件下进行，不必采用任何有机溶剂，而在室温下反应产率就很高[100]。在 10% NaOH 溶液中，可采用 NH_4Cl 和 L-酪氨酸作为添加剂[101]。在 Sm/HCl/THF[102] 中，N-磺酰亚胺的还原偶联生成邻二磺酰胺，而酰亚胺和酮亚胺的还原偶联反应则采用以 Sm(Ⅱ)为基础的试剂（SmI_2，SmI_2-HMPA，$SmBr_2$，$Sm\{N[Si(CH_3)_3]_2\}_2$，SmI_2-三乙胺和水）[103]。硝酮［如 $2\text{-}HOC_6H_4CH{=}N(O)Ph$］经历铟参与的脱氧还原偶联反应和后续的环化反应以良好的产率给出 3-芳氨基-2,3-二氢苯并呋喃衍生物，反应在水相室温下进行（反应式 11.60）[104]。在饱和 NH_4Cl-THF 水溶液中室温下，1,1-二氰基烯与金属钐的还原偶联反应给出氨基化合物（反应式 11.61）[105]。



(11.60)

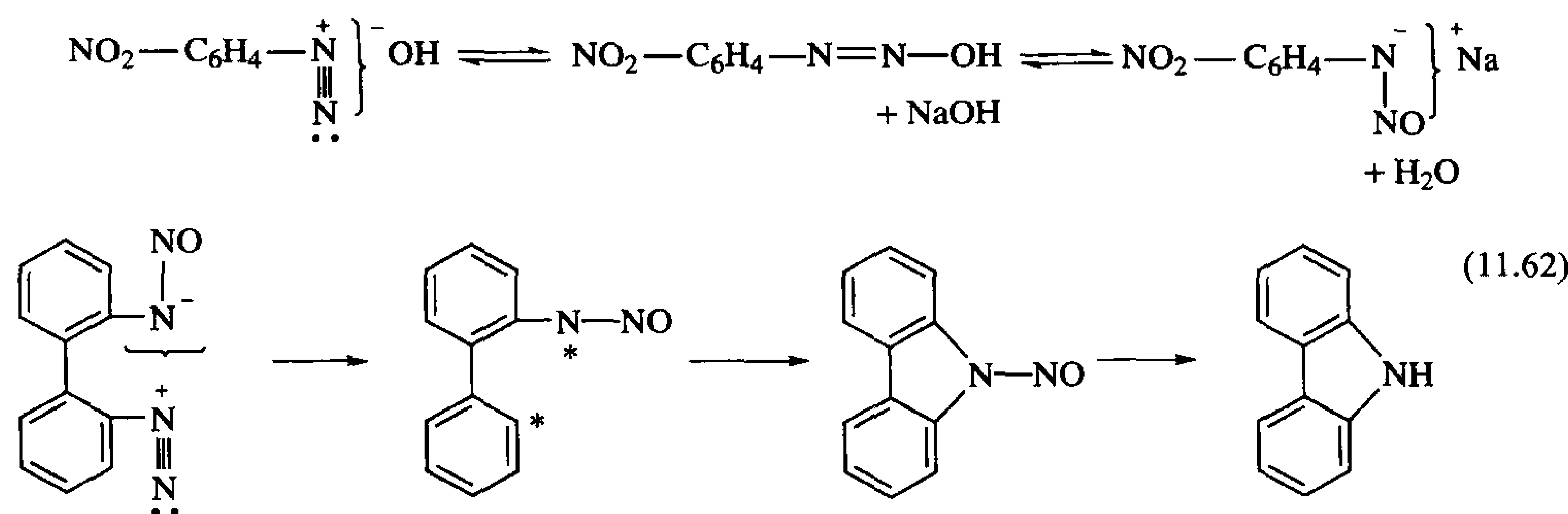


(11.61)

11.3　重氮化合物

11.3.1　取代反应

重氮盐可与各种亲核试剂在水中反应（反应式 11.62）[106]。在酸性水溶液中，*p*-亚苯基双重氮离子与醇的反应比其与水的反应更快[107]。在有亲核试剂（如卤化物）时，得到取代反应的产物。而且，对于水中钯催化的偶联反应，如 Heck 类型反应，芳香化合物的重氮盐是优异的底物。

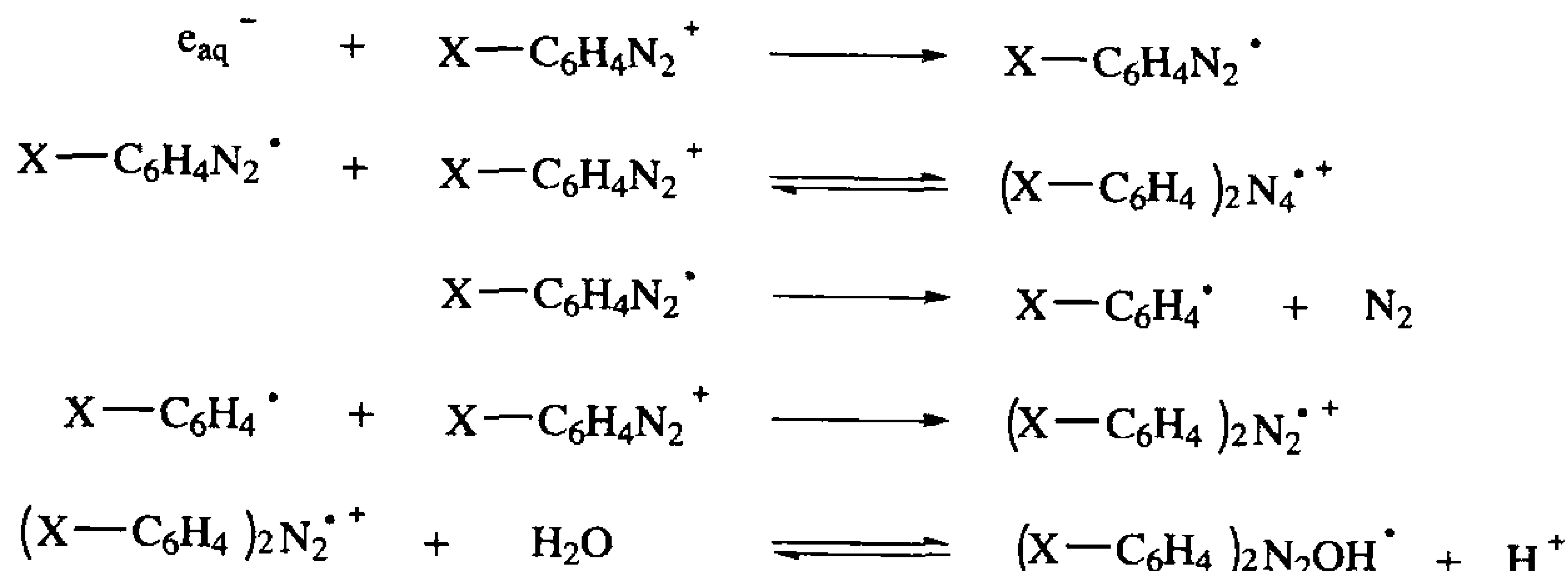


(11.62)

11.3.2　还原反应

芳香重氮化合物能在水中被还原，反应经过自由基反应的历程，（图示 11.5）[108]。已详细研究了芳烃重氮盐被氢醌还原的反应机理[109]。在含有氢给体的溶剂（如乙腈）的磷酸盐/水缓冲溶液中，芳烃重氮四氟硼酸盐与氢醌很容易发生电子转移。反应的速度对于氢醌和芳烃重氮离子的浓度是一级关系，而在 pH=1.0～9.5 时则显示出对氢离子浓度的反向一级关系。苯醌和芳烃是基本的产物，而乙腈与苯醌的芳基化反应是在反应过程中的竞争反应，因此，芳烃重氮离子盐与氢醌的化学计量比例应为 2∶1。在氘代水中的反应显示出动力学同位素效应，反映了溶剂同位素对氢醌酸性常数的影响。反应历程被假设为经过外层

电子转移的机理。通过在水介质中的 γ 射线光解作用，芳烃重氮离子与 KI 的自由基还原生成碘-去重氮化反应产物[110]。

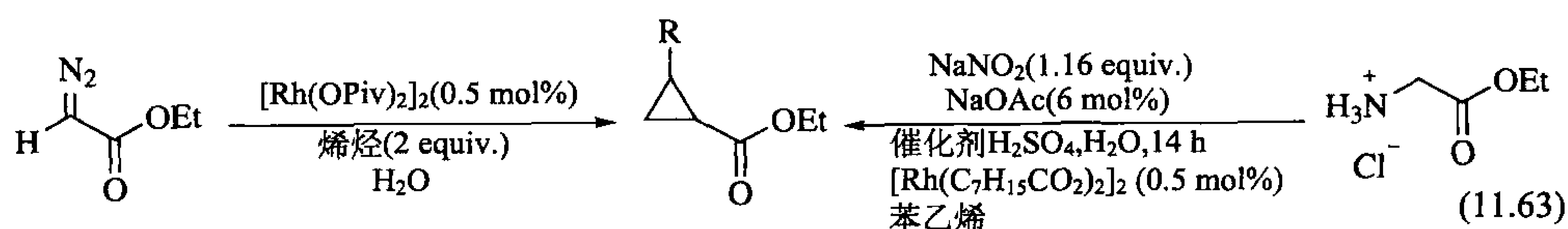




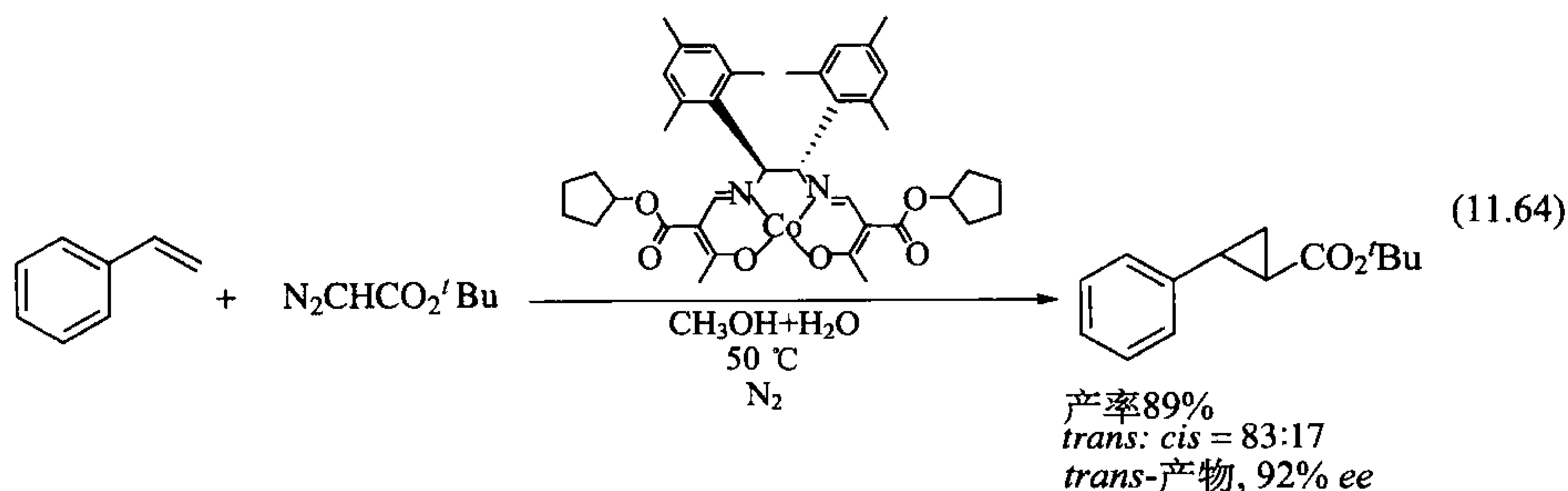
图示 11.5

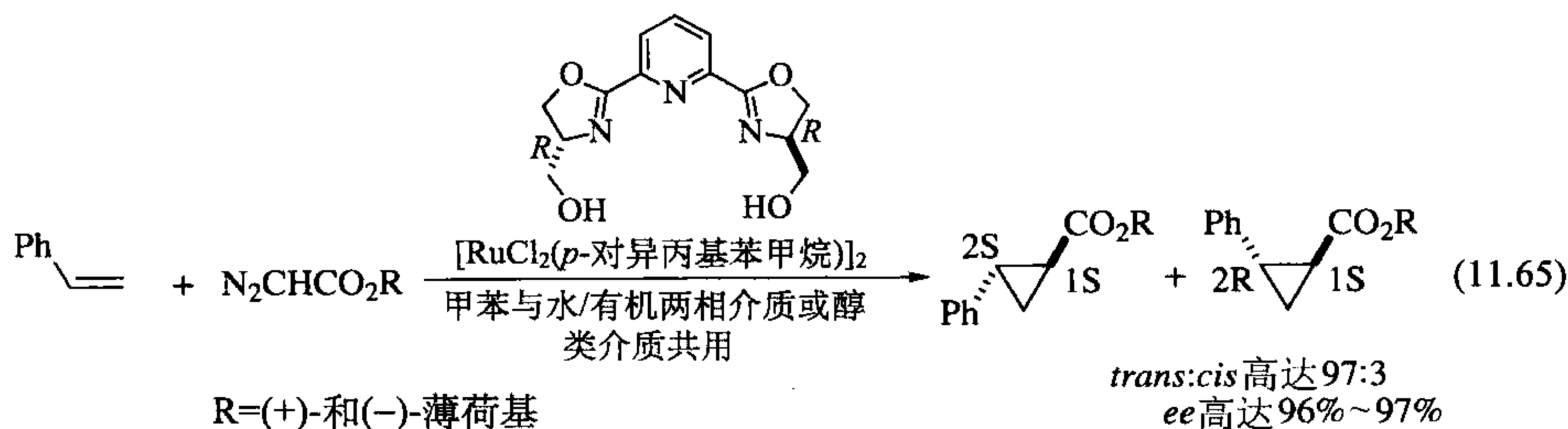
11.3.3　环丙烷化反应

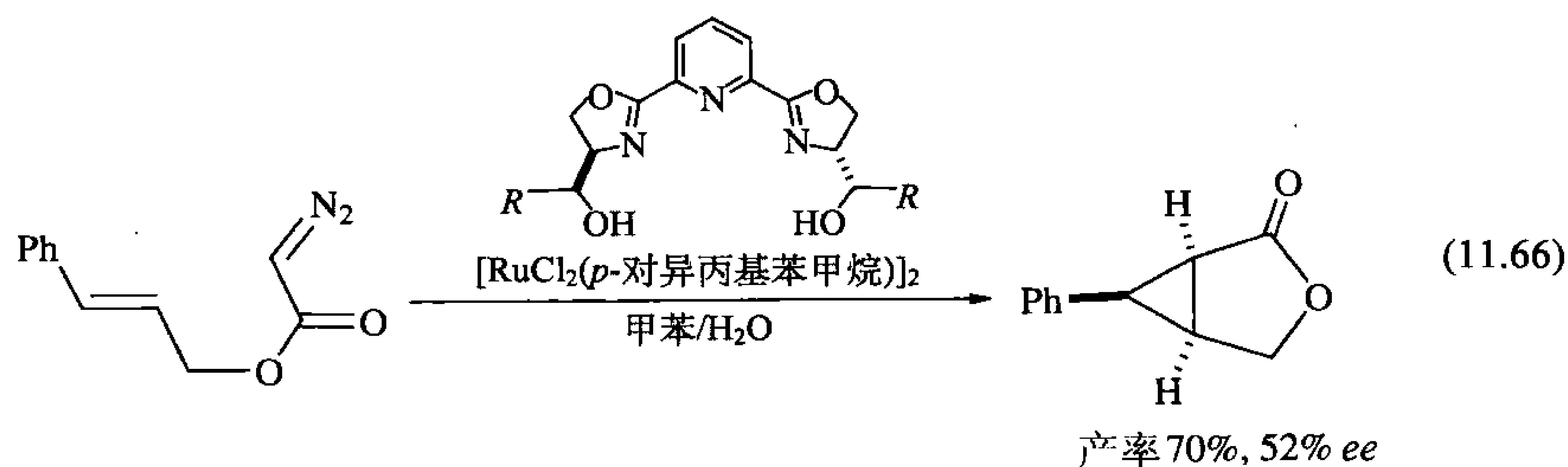
重氮乙酸酯与烯烃能有效地反应给出环丙烷化产物。采用 Rh(Ⅱ)羧酸盐为催化剂，重氮乙酸乙酯与简单烯烃的环丙烷化反应能在水介质中高效进行（反应式 11.63）[111]。在水中，采用钴和钌催化剂，能分别进行高对映选择性的烯烃环丙烷化反应。一个例子是：在 THF/H_2O 或 $MeOH/H_2O$ 中，光活性的 β-酮亚胺基钴(Ⅱ) 络合物能催化苯乙烯的对映选择性环丙烷化反应（反应式 11.64）[112]。相对于 THF，水和乙醇能加速反应，提高非对映和对映选择性。即使 α,α-双取代苯乙烯也能顺利进行环丙烷化反应，反应产物有很高的对映体过量。在水/有机两相体系或均相醇体系中，结合使用甲苯，采用手性双羟甲基二氢噁唑基吡啶-钌催化剂，苯乙烯的不对称环丙烷化反应导致高达96%～97%的对映体过量和 97∶3（*trans*∶*cis*）的立体选择性（反应式 11.65）[113]。在进行 *trans*-肉桂基重氮酯的分子内环丙烷化反应时，两相介质中采用 Ru(Ⅱ)（pybox-he）络合物，反应生成相应的环丙烷并环内酯（52% *ee*）。水相中的活性催化剂对环丙烷化反应能重复使用数次（反应式 11.66）[114]。



(11.63)

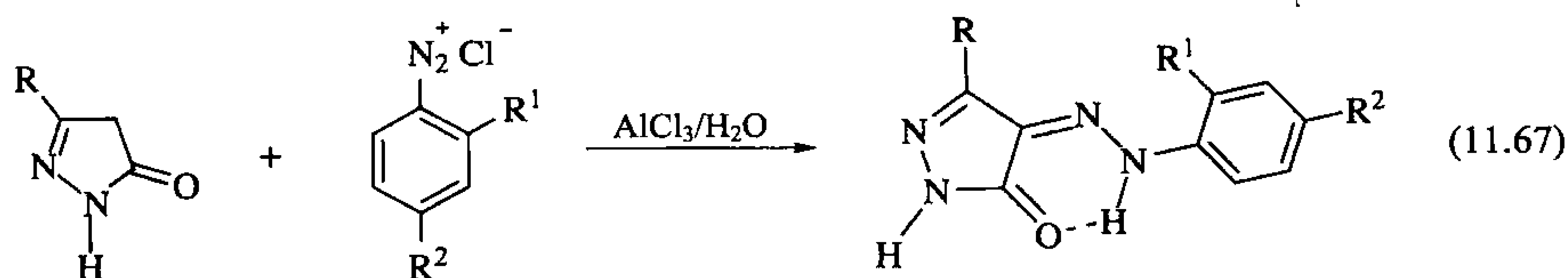






11.3.4 偶联反应

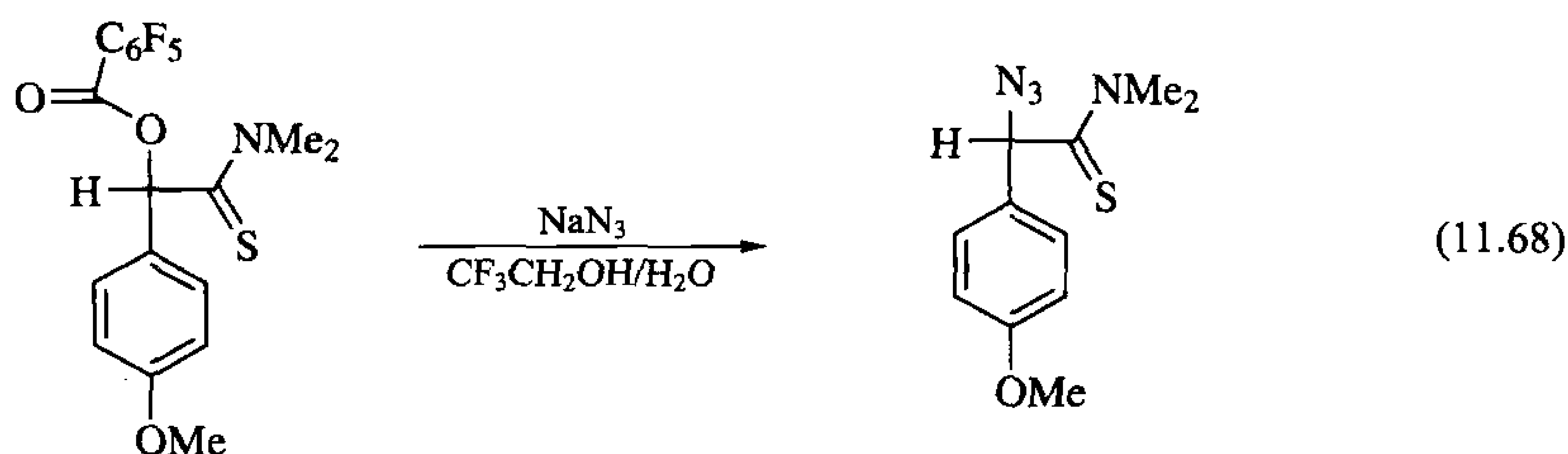
在有金属盐存在时，芳基重氮化合物可进行各种水相偶联反应。这类反应已被广泛应用于染料和颜料工业[115]以及分析化学[116]。例如，三个不同的3-取代-1*H*-吡唑-2-啉-5-酮与七种不同的芳基重氮盐在水中进行三氯化铝催化的重氮偶联反应，高产率地生成21个不同的有颜色的产物——(5-羟基-3-取代-1*H*-吡唑-4-基)-偶氮苯（反应式11.67）[117]。

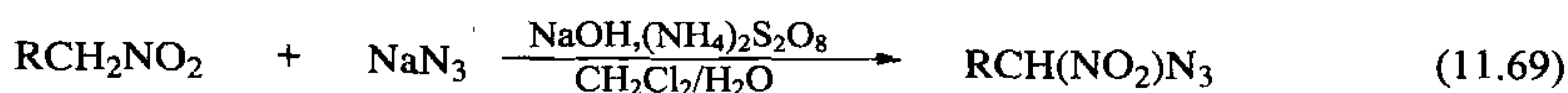


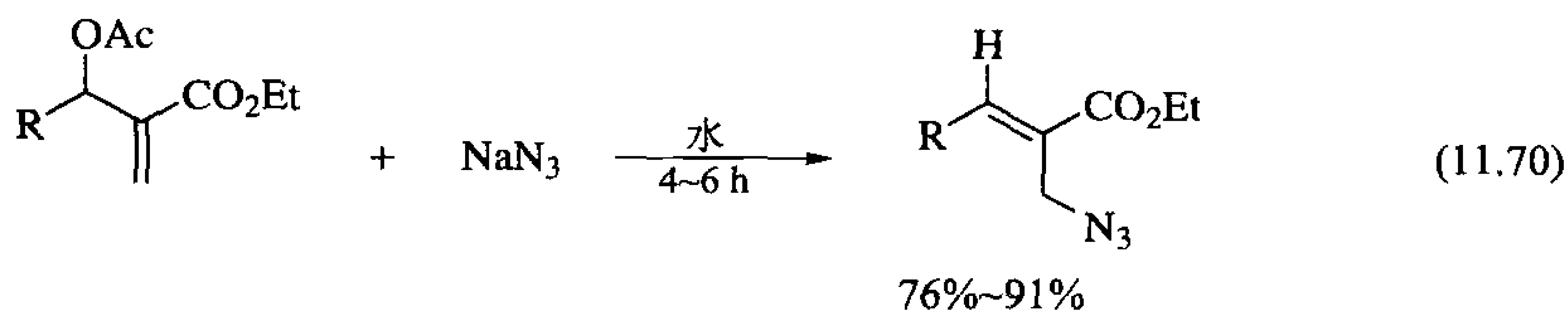
11.4　叠氮化合物

11.4.1　取代反应

简单的叠氮化物是一个很好的亲核试剂，能在水介质中进行各类反应，如亲核取代反应和共轭加成反应，给出相应的有机叠氮化合物（反应式 11.68）[118]。叠氮离子与一级硝基烷烃的阴离子的氧化偶联反应生成 1-叠氮-1-硝基烷烃（反应式 11.69）[119]。Baylis-Hillman 乙酸酯与叠氮化钠在水中顺利进行亲核取代反应，反应条件温和，以优异的产率给出相应的 2-叠氮基甲基-3-取代的丙烯酸乙酯（反应式 11.70）[120]。



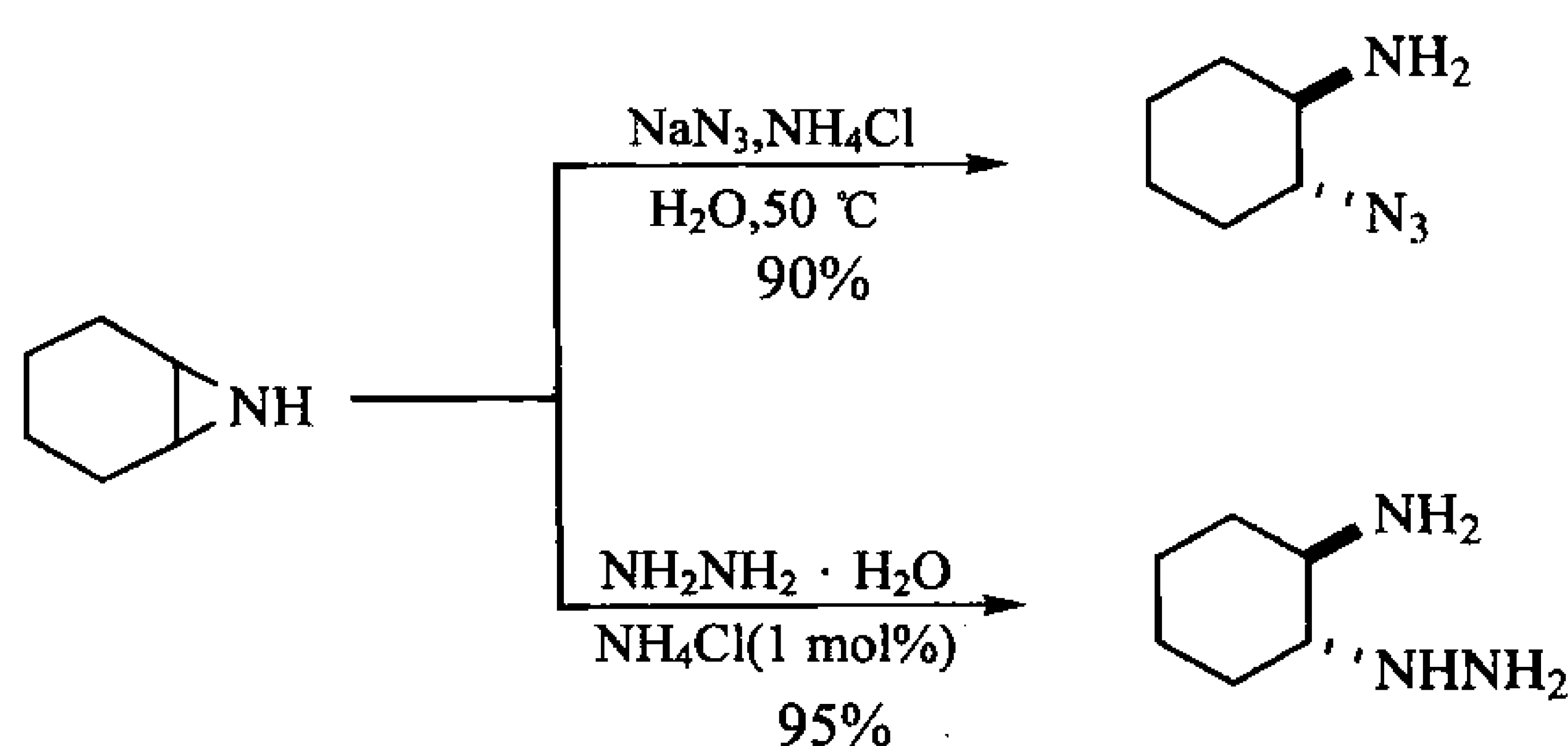




11.4.2　点击化学

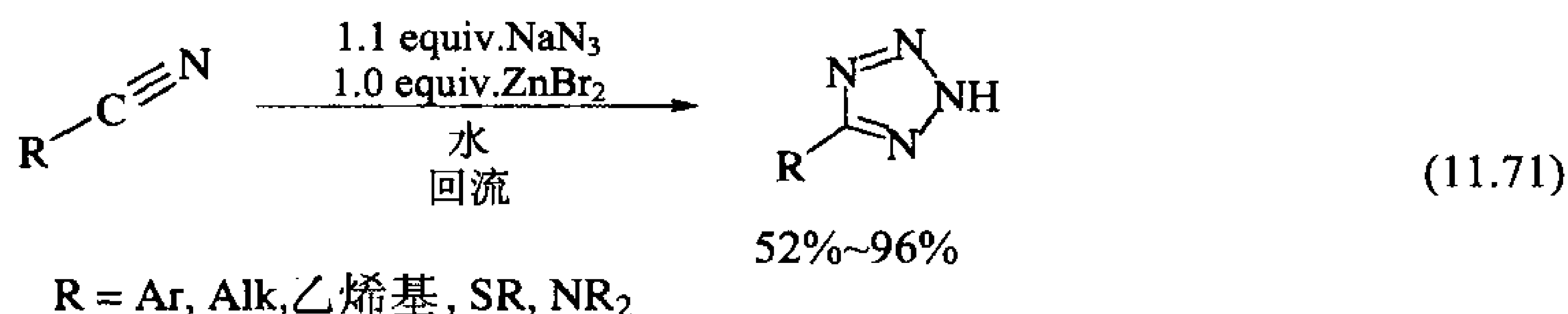
如在第 5 章中提及的，“点击”化学（“click” chemistry）代表了一组化学反应和过程：反应容易进行，给出很高的产率，原材料和试剂很容易获得，反应条件简单：无溶剂或采用友好的溶剂（如水），产物纯化操作简单。许多含氮的化合物能参与到点击化学中。其中最常用的是氮杂环丙烷，这是环氧化物的氮同系物。在碱性条件下，N-H 或 *N*-烷基氮杂环丙烷是稳定的，而在各种溶剂（包括水）的缓冲溶液条件下很容易与许多杂-亲核试剂（如叠氮离子）进行开环反应（图示 11.6）[121]。

另一个重要的点击反应是叠氮化物的环加成反应。叠氮化钠对腈的加成反应给出 1*H*-四唑，若以锌盐为催化剂，该反应在水中能很容易地进行（反应式 11.71）[122]。反应的适用范围很广；各种芳香腈、活泼和不活泼的烷基腈、取代

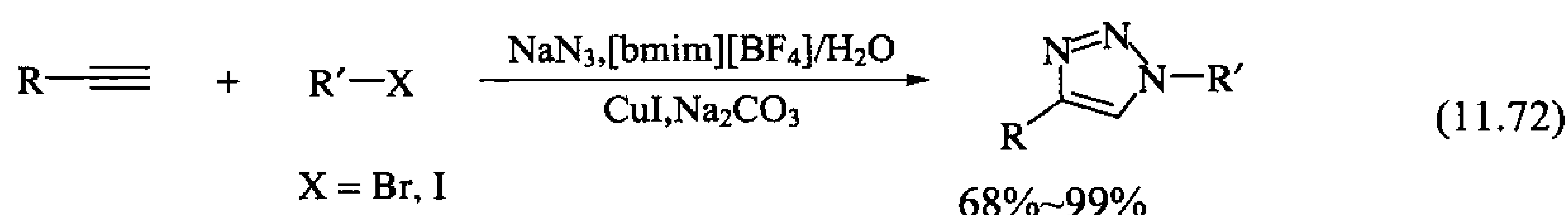


图示 11.6

的乙烯基腈、硫腈和氰基酰胺都是适合该反应的候选底物。在热水中，芳基乙炔与叠氮化物的反应高产率地生成 1,4-二取代-1,2,3-三唑[123]，而在末端脂肪炔与叠氮化物（除了 *m*-硝基叠氮苯）之间的反应则给出区域异构体的混合物，1,4-异构体和 1,5-异构体之比在 3∶1～28.6∶1。*m*-硝基叠氮苯与芳基炔或脂肪炔的反应仅仅形成 1,4-二取代衍生物，产率优异。在离子液体 [bmim][BF_4] 和水的混合溶剂中，铜(Ⅰ)催化剂能影响卤化物、叠氮化钠和炔的三组分反应，以良好到优异的产率给出 1,4-取代-1,2,3-三唑（反应式 11.72）[124]。该反应已在第 4 章中得到广泛讨论。

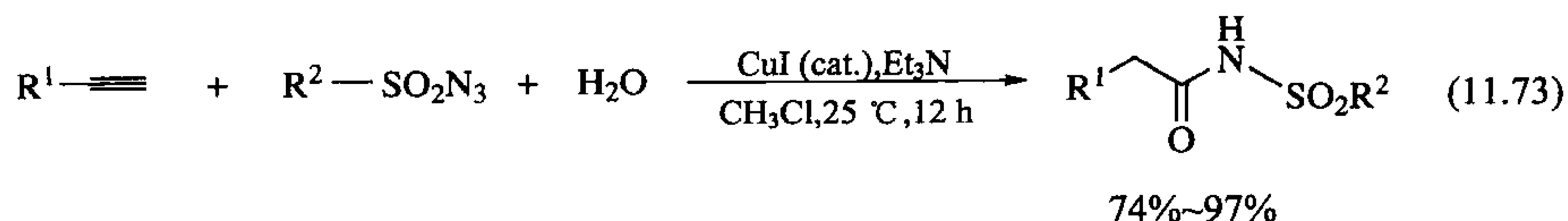


(11.71)

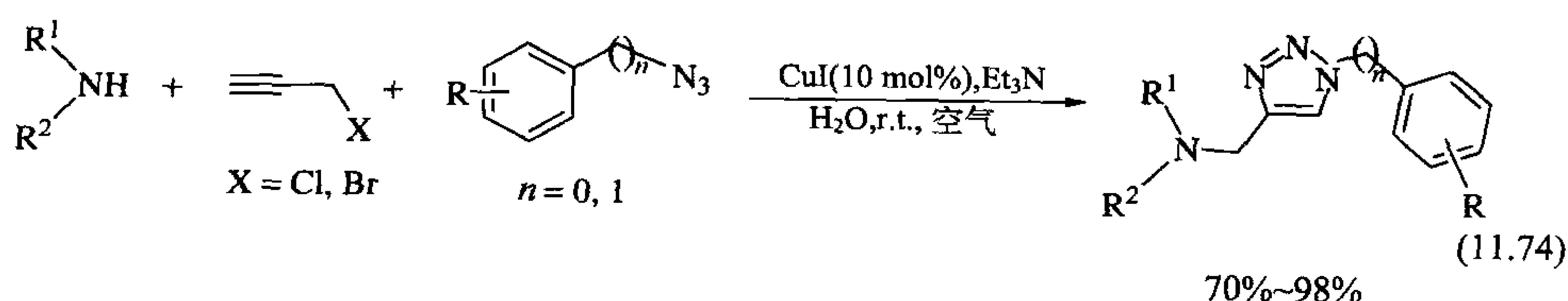


(11.72)

通过末端炔烃、磺酰叠氮化物和水的反应，在有铜催化剂和胺碱存在时，非常温和的条件下，能高效制备 *N*-磺酰胺（反应式 11.73）[125]。该方法非常通用，能“容忍”各种易变的官能团。多种炔烃和磺酰叠氮化物都能很容易地与水进行催化偶联反应，以高的产率生成酰胺。反应是区域选择性的，只有末端炔烃参与反应，而双键和链内三键不反应。反应也适用于固相合成。铜(Ⅰ)催化的水中胺、炔丙基卤化物和叠氮化物的三组分反应生成（1-取代-1*H*-1,2,3-三唑-4-基甲基）二烷基胺，产率良好（反应式 11.74）[126]。



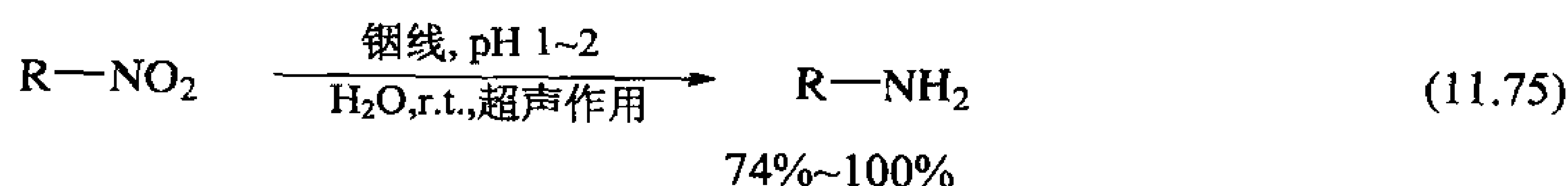
(11.73)



(11.74)

11.5　硝基化合物

在一个流动反应器中，在接近临界点的超临界水（SCW）中，研究了硝基甲烷、硝基乙烷和 1-硝基丙烷的分解和氧化反应[127]。硝基能在水中被各种还原试剂还原。例如，在水中采用金属铟线，室温和超声波照射下，硝基化合物被还原成胺（反应式 11.75）[128]。在近临界水中，金属碲还原芳香硝基化合物的反应可以制备芳香胺[129]。另一方面，共轭的硝基烯烃与各种亲核试剂在水中能进行高效的共轭加成和 Dials-Alder 类型的反应[130]。共轭加成反应已和其他的共轭体系一起讨论过，而 Diels-Alder 反应将在第 12 章中讨论。



$$R—NO_2 \xrightarrow[H_2O,r.t.,超声作用]{铟线, pH 1\sim2} R—NH_2 \quad (11.75)$$

参考文献

1. Loeser, E., Prasad, K., Repic, O., *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 403.
2. Watanabe, Y., Yamamoto, M., Mitsudo, T., Takegami, Y., *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1289.
3. Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure,* 5th ed., John Wiley & Sons, New York, 2001.
4. Butler, A. R., *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 241, Patai, S., *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*, Wiley, New York, 1978.
5. Kornblum, N., Iffland, D. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2137.
6. Williams, D. L. H., *Nitrosation*, Cambridge University Press, Cambridge, 1988.
7. Rao, P. S., Hayon, E., *J. Phys. Chem.* **1975**, *79*, 1063.
8. Rozen, S., Kol, M., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7342.
9. Miaskiewicz, K., Teich, N. A., Smith, D. A., *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6493.
10. Sharma, V. B., Jain, S. L., Sain, B., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4281.
11. Cocheci, V., Gerasimou, E., Csunderlik, C., Cotarca, L., Novac, A., *Rev. Roum. Chim.* **1989**, *34*, 749.

12. Wang, F., Sayre, L. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 248.
13. Ohtani, B., Takamiya, S., Hirai, Y., Sudoh, M., Nishimoto, S. I., Kagiya, T., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1992**, 175.
14. Mori, K., Yamaguchi, K., Mizugaki, T., Ebitani, K., Kaneda, K., *Chem. Commun.* **2001**, 461.
15. Choudary, B. M., Bharathi, B., Reddy, C. V., Kantam, M. L., Raghavan, K. V., *Chem. Commun.* **2001**, 1736.
16. Chen, C. K., Hortmann, A. G., Marzabadi, M. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4829.
17. Miyazawa, A., Tanaka, K., Sakakura, T., Tashiro, M., Tashiro, H., Prakash, G. K. S., Olah, G. A., *Chem. Commun.* **2005**, 2104.
18. Li, Z., Li, C.-J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 11810.
19. Jiang, Y., Xi, C., Yang, X., *Synlett* **2005**, 1381; Xi, C., Jiang, Y., Yang, X., *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3909
20. Laha, S., Luthy, R. G., *Envir. Sci. Techn.* **1990**, *24*, 363; Kaushik, R. D., Arya, R. K., Kumar, S., *Asian J. Chem.* **2000**, *12*, 1229; Kaushik, R. D., Joshi, R., *Asian J. Chem.* **1997**, *9*, 746.
21. Reddy, M. S., Narender, M., Rao, K. R., *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1299.
22. Surendra, K., Krishnaveni, N. S., Reddy, M. A., Nageswar, Y. V. D., Rao, K. R., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9119.
23. Grushin, V. V., Marshall, W. J., *Adv. Synth. Cat.* **2004**, *346*, 1457.
24. Firouzabadi, H., Iranpoor, N., Alinezhad, H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 143.
25. Tsukinoki, T., Mitoma, Y., Nagashima, S., Kawaji, T., Hashimoto, I., Tashiro, M., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8873.
26. Stradins, J., Turovska, B., Glezer, V., Markava, E., Gustina, D., *J. Electroanal. Chem. Interfac. Electrochem.* **1991**, *317*, 243.
27. Seyden-Penne, J., *Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis*, VCH, New York, 1991.
28. Todd, D., *Organic Reactions*, **1948**, *4*, 378.
29. Huang, M., *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 2487.
30. Eisenbraun, E. J., Payne, K. W., Bymaster, J. S., *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, *39*, 1119.
31. Gadhwal, S., Baruah, M., Sandhu, J. S., *Synlett* **1999**, 1573.
32. Longley, C. J., Goodwin, T. J., Wilkinson, G., *Polyhedron* **1986**, *5*, 1625.
33. Amrani, Y., Lecomte, L., Sinou, D., Bakos, J., Toth, I., Heil, B., *Organometallics* **1989**, *8*, 542.
34. Wu, J., Wang, F., Ma, Y., Cui, X., Cun, L., Zhu, J., Deng, J., Yu, B., *Chem. Commun.* **2006**, 1766.

35. Tychopoulos, V., Tyman, J. H. P., *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 1401.
36. Kobayashi, S., Ishitani, H., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1379.
37. Loh, T.-P., Wei, L.-L., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 323; Loh, T.-P., Liung, S. B. K. W., Tan, K.-L., Wei, L.-L., *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3227.
38. Kobayashi, S., Busujima, T., Nagayama, S., *Synlett* **1999**, 545.
39. Manabe, K., Mori, Y., Wakabayashi, T., Nagayama, S., Kobayashi, S., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7202.
40. Zhang, C., Dong, J., Cheng, T., Li, R., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 461.
41. Ranu, B. C., Samanta, S., Guchhait, S. K., *Tetrahedron* **2002**, *58*, 983.
42. Loncaric, C., Manabe, K., Kobayashi, S., *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1187.
43. Akiyama, T., Takaya, J., Kagoshima, H., *Chem. Lett.* **1999**, *9*, 947.
44. Akiyama, T., Takaya, J., Kagoshima, H., *Synlett* **1999**, 1426.
45. Akiyama, T., Takaya, J., Kagoshima, H., *Synlett* **1999**, 1045.
46. Akiyama, T., Takaya, J., Kagoshima, H., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4025.
47. Manabe, K., Kobayashi, S., *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1965.
48. Manabe, K., Mori, Y., Kobayashi, S., *Synlett* **1999**, 1401; Manabe, K., Mori, Y., Kobayashi, S., *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2537.
49. Akiyama, T., Itoh, J., Fuchibe, K., *Synlett* **2002**, 1269; Akiyama, T., Takaya, J., Kagoshima, H., *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 338.
50. Iimura, S., Nobutou, D., Manabe, K., Kobayashi, S., *Chem. Commun.* **2003**, 1644.
51. Miura, K., Tamaki, K., Nakagawa, T., Hosomi, A., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1958.
52. Wang, M., Yang, X.-F., Li, C.-J., *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 998.
53. Sakthivel, K., Notz, W., Bui, T., Barbas, C. F. III., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260.
54. Kobayashi, S., Hamada, T., Manabe, K., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5640.
55. Ishimaru, K., Kojima, T., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4959.
56. Cordova, A., Barbas, C. F., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1923.
57. Grieco, P. A., Bahsas, A., *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1378.
58. Chan, T.-H., Lu, W., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8605; Sampath Kumar, H. M., Anjaneyulu, S., Jagan Reddy, E., Yadav, J. S., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9311.
59. Lu, W., Chan, T.-H., *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8589.
60. Lu, W., Chan, T.-H., *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3467.
61. Bryan, V. J., Chan, T. H., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6493.

62. Yoo, B. W., Choi, K. H., Lee, S. J., Nam, G. S., Chang, K. Y., Kim, S. H., Kim, J. H., *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 839.
63. Laskar, D. D., Prajapati, D., Sandhu, J. S., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7883; Laskar, D. D., Gohain, M., Prajapati, D., Sandhu, J. S., *New J. Chemistry* **2002**, *26*, 193.
64. Kang, K. H., Choi, K. I., Koh, H. Y., Kim, Y., Chung, B. Y., Cho, Y. S., *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2277.
65. Kobayashi, S., Hamada, T., Manabe, K., *Synlett* **2001**, 1140.
66. Akiyama, T., Onuma, Y., *J. Chem. Soc., Perkin 1* **2002**, 1157.
67. Estevam, I. H. S., Bieber, L. W., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 667.
68. Kumar, S., Kaur, P., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3413.
69. Miyabe, H., Yamaoka, Y., Naito, T., Takemoto, Y., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6745.
70. Matsumura, Y., Onomura, O., Suzuki, H., Furukubo, S., Maki, T., Li, C.-J., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5519.
71. Basile, T., Bocoum, A., Savoia, D., Umani-Ronchi, A., *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7766.
72. Hanessian, S., Yang, R.-Y., *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5273.
73. Chen, G.-M., Ramachandran, P. V., Brown, H. C., *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 825.
74. Shin, J. A., Cha, J. H., Pae, A. N., Choi, K. I., Koh, H. Y., Kang, H.-Y., Cho, Y. S., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5489.
75. Miyabe, H., Nishimura, A., Ueda, M., Naito, T., *Chem. Commun.* **2002**, 1454.
76. Ooi, T., Uematsu, Y., Maruoka, K., *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 288.
77. Hamada, T., Manabe, K., Kobayashi, S., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3927.
78. Prajapati, D., Laskar, D. D., Gogoi, B. J., Devi, G., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6755.
79. Miyabe, H., Yamaoka, Y., Naito, T., Takemoto, Y., *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1415.
80. Katritzky, A. R., Shobana, N., Harris, P. A., *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4247.
81. Makosza, M., Kryklowa, I., *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6395.
82. Kim, I. T., Elsenbaumer, R. L., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1087.
83. Clerici, A., Porta, O., *Gazz. Chim. Ital.* **1992**, *122*, 165.
84. Miyabe, H., Ueda, M., Naito, T., *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5043.
85. Miyabe, H., Nishimura, A., Fujishima, Y., Naito, T., *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1901.
86. Miyabe, H., Ueda, M., Naito, T., *Chem. Commun.* **2000**, 2059.

87. Miyabe, H., Ueda, M., Nishimura, A., Naito, T., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 131.
88. Miyabe, H., Ueda, M., Fujii, K., Nishimura, A., Naito, T., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5618.
89. Huang, T., Keh, C. C. K., Li, C.-J., *Chem. Commun.* **2002**, 2440.
90. Ueda, M., Miyabe, H., Nishimura, A., Sugino, H., Naito, T., *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2857.
91. Clerici, A., Porta, O., *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2069.
92. Petasis, N. A., Zavialov, I. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 445.
93. Wipf, P., Nunes, R. L., Ribe, S., *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3478.
94. Ueda, M., Miyaura, N., *J. Organomet. Chem.* **2000**, *595*, 31.
95. Ding, R., Zhao, C.-H., Chen, Y.-J., Liu, L., Wang, D., Li, C.-J., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2995.
96. Kobayashi, S., Ishitani, H., Ueno, M., *Synlett* **1997**, 115.
97. Kobayashi, S., Busujima, T., *Chem. Commun.* **1998**, 981.
98. Ukaji, Y., Takenaka, S., Horita, Y., Inomata, K., *Chem. Lett.* **2001**, 254.
99. Kalyanam, N., Rao, G. V., *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1647.
100. Dutta, M. P., Baruah, B., Boruah, A., Prajapati, D., Sandhu, J. S., *Synlett* **1998**, 857.
101. Tsukinoki, T., Nagashima, S., Mitoma, Y., Tashiro, M., *Green Chem.* **2000**, *2*, 117.
102. Liu, X., Liu, Y., Zhang, Y., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6787.
103. Kim, M., Knettle, B. W., Dahlen, A., Hilmersson, G., Flowers, R. A., *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10397.
104. Jeevanandam, A., Ling, Y.-C., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4361.
105. Wang, L., Zhang, Y., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5257.
106. Hodgson, H. H., *J. Chem. Soc.* **1948**, 348.
107. Lewis, E. S., Chalmers, D. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3267; Lewis, E. S., Hartung, L. D., McKay, B. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 419.
108. Daasbjerg, K., Sehested, K., *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 4462.
109. Brown, K. C., Doyle, M. P., *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3255.
110. Packer, J. E., Monig, J., Dobson, B. C., *Austr. J. Chem.* **1981**, *34*, 1433.
111. Wurz, R. P., Charette, A. B., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4531.
112. Ikeno, T., Nishizuka, A., Sato, M., Yamada, T., *Synlett* **2001**, 406.
113. Iwasa, S., Takezawa, F., Tuchiya, Y., Nishiyama, H., *Chem. Commun.* **2001**, 59.
114. Iwasa, S., Tsushima, S., Nishiyama, K., Tsuchiya, Y., Takezawa, F., Nishiyama, H., *Tetrahedron: Asym.* **2003**, *14*, 855.
115. Iwamoto, H., Kobayashi, H., Murer, P., Sonoda, T., Zollinger, H., *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1993**, *66*, 2590.

116. Al-Hatim, A. A., Ibraheem, B.B., *Anal. Lett.* **1989**, *22*, 2091.
117. Khalil, A. K., Hassan, M. A., Mohamed, M. M., El-Sayed, A. M., *Dyes Pigm.* **2005**, *66*, 241.
118. Richard, J. P., Lin, S.-S., Williams, K. B., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9033; Buckley, N., Oppenheimer, N. J., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7360.
119. Tselinskii, I. V., Mel'nikova, S. F., Fedotov, S. A., *Russ. Chem. Bull.* **2002**, *51*, 1466.
120. Yadav, J. S., Gupta, M. K., Pandey, S. K., Reddy, B. V. S., Sarma, A. V. S., *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2761.
121. Kolb, H. C., Finn, M. G., Sharpless, K. B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
122. Demko, Z. P., Sharpless, K. B., *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7945.
123. Wang, Z.-X., Qin, H.-L., *Chem. Commun.* **2003**, 2450.
124. Zhao, Y.-B., Yan, Z.-Y., Liang, Y.-M., *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1545.
125. Cho, S. H., Yoo, E. J., Bae, I., Chang, S., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16046.
126. Yan, Z.-Y., Zhao, Y.-B.; Fan, M.-J., Liu, W.-M., Liang, Y.-M., *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9331.
127. Anikeev, V., Yermakova, A., Goto, M., *Ind. Eng. Chem. Res.* **2004**, *43*, 8141.
128. Cho, Y. S., Jun, B. K., Kim, S., Cha, J. H., Pae, A. N., Koh, H. Y., Chang, M. H., Han, S.-Y., *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2003**, *24*, 653.
129. Wang, L., Li, P.-H., Jiang, Z.-Q., *Chin. J. Chem.* **2003**, *21*, 222.
130. Fringuelli, F., Matteucci, M., Piermatti, O., Pizzo, F., Burla, M. C., *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4661.

第 12 章 周环反应

12.1 引 言

周环反应经历一个环状过渡态的协同过程。这类反应包括：环加成反应、σ-重排和电环化反应[1]。根据有关化学反应性的 Klopman 方程式，周环反应的发生主要是通过前线分子轨道的相互作用[2]。与电荷-电荷间的相互作用不同，轨道-轨道间的相互作用相对较软，这样，能容忍以“硬”的水作为反应的溶剂。同时，水的特殊性质能给这类反应提供更多的好处。在进行这类反应的过程中，由原料形成过渡态时，活化体积（$\Delta V^{\neq}$）通常会大大降低，以使分子前线轨道能有效地相互作用。例如，Diels-Alder 反应的 $\Delta V^{\neq}$ 值在 $-20\sim-45$ cm^3/mol，而对 Cope 和 Claisen 重排反应约为 -10 cm^3/mol[3]。这类明显的体积收缩，其数值可被换算成高压下的活化自由能减去数个 kcal/mol 值。这些反应的速度对压力的变化不是特别的敏感。例如，Diels-Alder 反应在室温下压力为 9～10 kbar时的速度与在约 100 ℃，大气压力下的反应速度几乎相同[4]。此外，提高反应温度，正和逆反应的速度都会增加；而在 Diels-Alder 反应中，增加压力则只会加速正反应。

水中周环反应与在高压下的周环反应有相似之处。水对疏水底物的内压能影响反应的活化体积，这与外加压力对活化体积的作用相同。这样，水的内压和外加压力以相同的方式影响水中周环反应的速度。采用具有盐析效应的盐将进一步增加周环反应的速度。最近，Kumar 定量处理了内压和水相 Diels-Alder 反应速度的关系。他们观察到，二者之间有一个线性关系[5]。

另一方面，很多周环反应都能被 Lewis 酸催化剂加速。加速作用归因于 Lewis 酸和反应试剂的极性基团之间形成了络合物，导致能量和前线轨道的轨道系数发生改变[6]。络合物的形成也能稳定极性增加的过渡态。

水分子对周环反应的影响也可相比于 Lewis 酸对这些反应的影响。在这些反应中，过渡态极性的增加使反应试剂中的极性基团形成更强的氢键，如同 Lewis 酸的作用一样，这些氢键将对过渡态起持续的稳定作用。根据关于环戊二烯的 Diels-Alder 反应的计算机模拟研究，Jorgensen 指出，这个效应对提高反应速度的贡献约为 10 倍[7]。

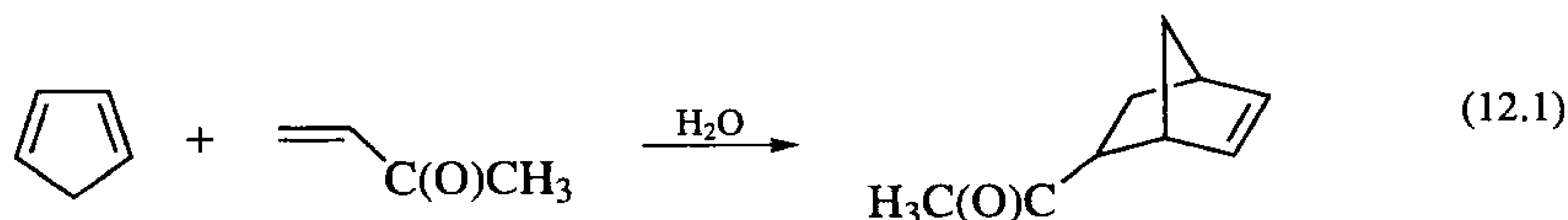
对于水中分子间的 Diels-Alder 反应，非极性试剂的缔合（疏水效应）导致自由能的净增长。这个自由能的增长将对反应速度的增加有所贡献。Breslow 详

细研究了疏水效应对水相 Diels-Alder 反应的影响[8,9]。Schneider 则报道了疏溶剂性能与水相 Diels-Alder 反应速度增值间的定量关系[10,11]。Engberts 提出了在双烯和亲双烯体间强化的疏水相互作用，并以此解释了水中反应的加速现象[12]。与在 1-丙醇和 1-丙醇/水混合物中的反应相比较，对水中反应的加速现象进行了准热力学分析（pseudothermodynamic analysis），结果表明，在活化的过程中，极化的活性络合物的氢键稳定作用和反应试剂疏水表面区域的减小是导致水中反应速度增加的两个主要原因[13]。Jenner 研究了高压下的 Diels-Alder 反应，结果表明，通过极化度和疏水效应，水可以改变反应的动力学以及化学和对映选择性[14]。但是，这两个因素要起作用还取决于采用特殊的反应底物。通过研究在稀的乙醇水溶液中的反应，Smith[15] 和 Griesbeck[16] 指出，反应底物的浓度对于反应的增速起很重要的作用。在乙醇水溶液中，浓度为 0.5 mol/L 时，反应速度达最大值。

疏水效应对水相周环反应的影响和催化抗体的影响相当。已发现催化抗体能催化 Diels-Alder 反应[17]、杂 Diels-Alder 反应[18] 和 Claisen 重排反应[19] 以及氧杂-Cope重排反应[20]。可以假设，抗体能催化这些反应是通过熵阱（entropy trap）起作用的，也就是说，基本上是通过在环状构型中对底物的键合和导向起作用的。

12.2　Diels-Alder 反应

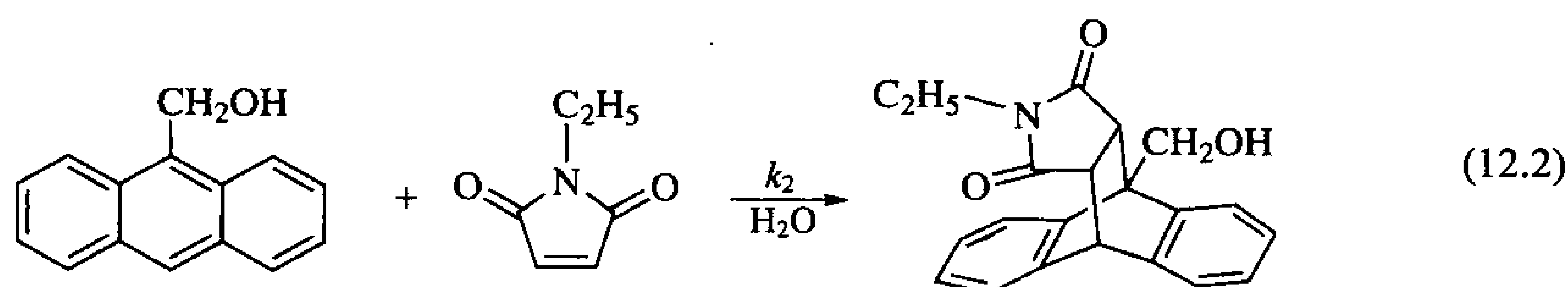
Diels-Alder 反应是形成环状结构的最重要的方法之一，也是水介质中形成碳-碳键反应的最早的例子之一[21]。事实上，在 20 世纪 30 年代发现 Diels-Alder 反应时[22]，该反应就是在水介质中进行的，但是，之后对此实验结果并没有给予特别的关注，直到 1980 年，Breslow[23] 才有了重大的发现：环戊二烯与丁烯酮的反应在水中（反应式 12.1）比在异辛烷中快 700 倍，而在甲醇中的反应速度与在烃类溶剂中的反应速度相当。Diels-Alder 反应被水极大加速的现象可归因于“疏水效应”[24]，此时，过渡态中的两个非极性基团被疏水相互作用拉在了一起。



此外，由于环糊精有一个疏水的空腔，在水中，环糊精能将双烯和/或亲双烯体经疏水键合，进入到空腔中。因此，在具有适当尺寸的环糊精空腔中，反应试剂中原本非缔合的分子能发生相互键合，从而对环戊二烯与丁烯酮的 Diels-Alder 反

应（反应式 12.1）起到催化的作用。采用β-环糊精，能与双烯和亲双烯体立刻形成包结络合物，同时采用 LiCl 的水溶液（4.86 mol/L）作为溶剂，能盐析出溶在水中的非极性物质[25]，可以进一步提高水相 Diels-Alder 反应的速度。

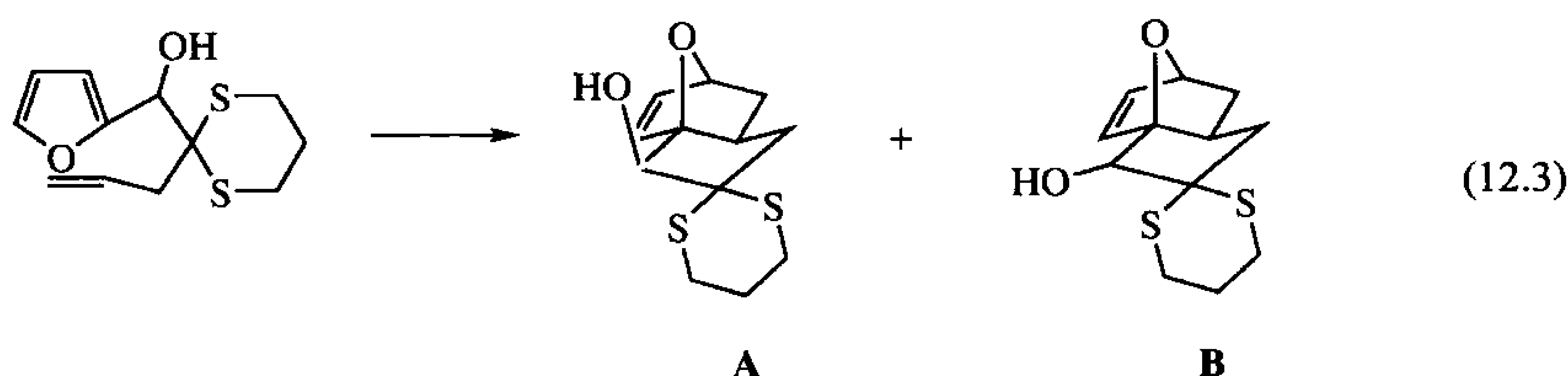
另一方面，采用α-环糊精则会降低反应的速度。这种阻碍作用可用下面的事实说明：相对小的空腔只能允许键合环戊二烯，而没有足够的空间键合亲双烯体。在环戊二烯与丙烯腈的反应中也能观察到类似的结果。45 ℃下，羟甲基蒽与 *N*-乙基马来酰亚胺的水中反应的二级速度常数比在乙腈中的大，超过了 200 倍（反应式 12.2）。此时，β-环糊精的加入将起到阻碍，而不是活化剂的作用，这是由于反应中形成了较大的过渡态，而与空腔不能相配。在具有盐溶效应的盐溶液（如氯代季铵盐的水溶液）中也能观察到轻微的去活化作用。



(12.2)

水对某些 Diels-Alder 反应的立体化学也有很大影响[26]。当水溶液的浓度为 0.15 mol/L 时，环戊二烯与丁烯酮两个组分完全溶解，在低温下搅拌，反应给出内式/外式（*endo*/*exo*）=21.4∶1 的产物。作为比较，在环戊二烯过量时，产物的 *endo*/*exo* 比例仅为 3.85∶1，而在乙醇为溶剂时比例为 8.5∶1。采用洗涤剂的水溶液对产物的比例没有影响。在水溶液中需要减小过渡态的表面积，这有利于更紧密的内式立体化学，从而解释了上述反应立体化学的改变。这些结果也符合极性介质对反应产物比例的影响[27]。

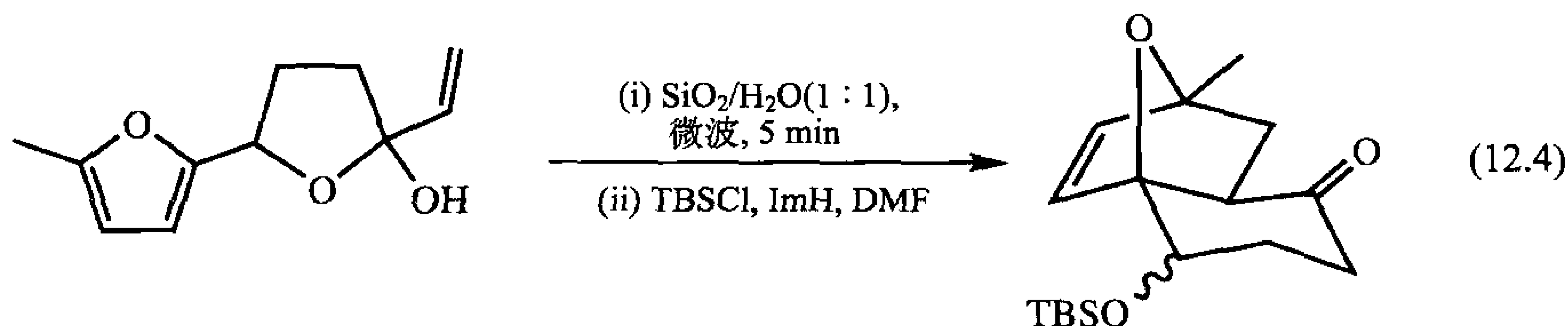
在研究水相分子内呋喃-烯的 Diels-Alder 反应时，Sternbach 观察到β-环糊精的催化作用（反应式 12.3）[28]。



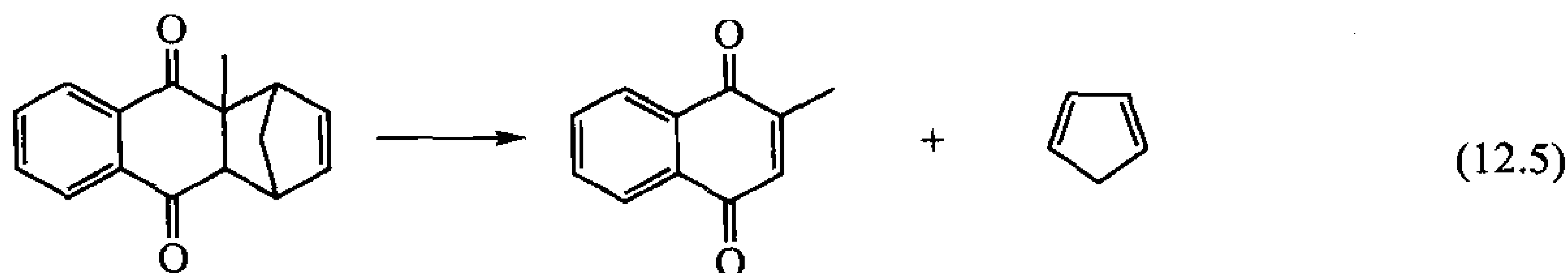
(12.3)

单独使用水，环化反应在 89 ℃下进行 6 h，产率为 20%，差向异构选择性为 1∶2（**A**∶**B**）。加入 1 当量的β-环糊精，同样的反应给出 91%的环化产物。此时，差向异构选择性变为 1∶1.5（**A**∶**B**）。但是，加入α-环糊精和非离子型洗涤剂 Brij-35，反应活性没有明显的变化。在胺类衍生物的环化反应中也能观察到类似的由β-环糊精引起反应活性增加的现象。

Roskamp[29]报道了相似的分子内 Diels-Alder 反应，被水饱和的硅胶能加速该反应。反应能很容易地构建 11-氧代双环[6.2.1]环体系（反应式 12.4）。Keay 也研究了分子内的 Diels-Alder 反应[30]。2，5-二甲基吡咯衍生物与乙炔基二羧酸二甲酯的水中 Diels-Alder 反应生成相应的环化反应产物[31]。

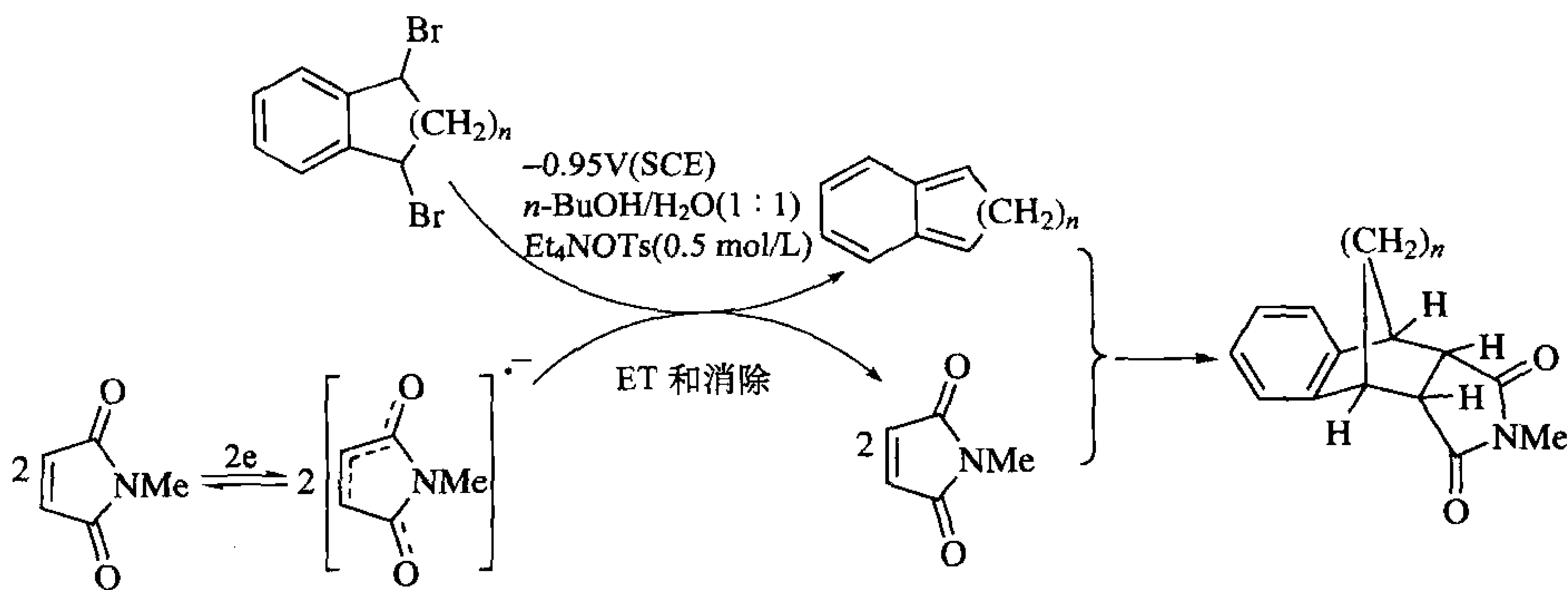


蒽二酮的逆 Diels-Alder（RDA）反应（反应式 12.5）在水溶液中进行比在有机溶剂中快得多[32]。有机溶剂加到水中会阻止反应，而葡萄糖能导致中等的反应加速。从研究结果可假设，加速作用的根源主要是：对 RDA 反应而言，活化络合物与水形成的氢键有所增加。



Holt 研究了在水、2-丙醇和甲苯混合物的微乳液中的 Diels-Alder 反应[33]。在有表面活性剂存在时，随着水量的增加，环戊二烯与甲基丙烯酸甲酯反应产物的 *endo*/*exo* 异构体的比例也有所增加。

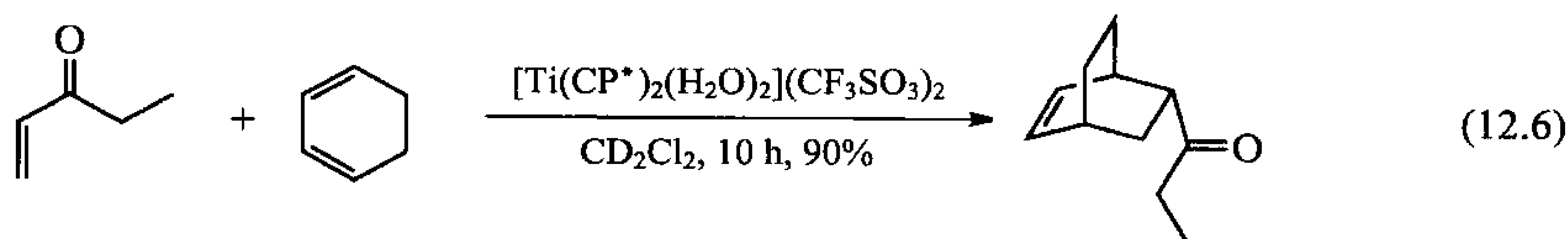
Utley 等能在水溶液中进行 Diels-Alder 反应，采用电解的方法生成 *ortho*-奎诺二甲烷（quinodimethane）[34]。若有 *N*-甲基马来酰亚胺时，这既是氧化还原介质又是亲双烯体，在水电解质中阴极生成 *ortho*-奎诺二甲烷。这时，*N*-甲基马来酰亚胺可能发生的电氢二聚的竞争反应被抑制，从而能高效地形成内式加成物（图示 12.1）。



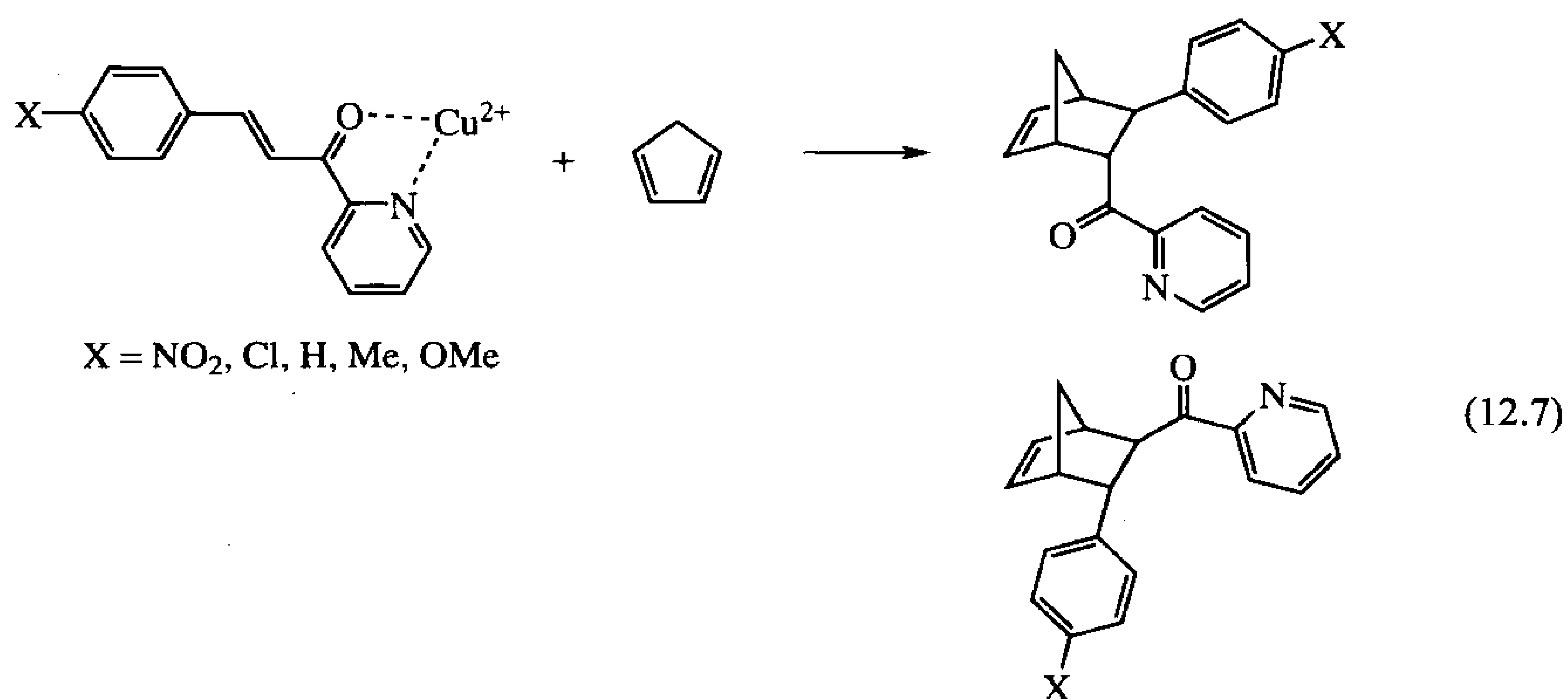
图示 12.1

12.2.1 Lewis 酸催化的反应

近来，与水相容的 Lewis 酸已被用来催化各种水相 Diels-Alder 反应。采用 Lewis 酸活化底物是实施 Diels-Alder 反应的一个重要方法。然而，大多数 Lewis 酸在水中会分解或失活。Bosnich 报道，$[Ti(Cp^*)_2(H_2O)_2]^{2+}$ 对空气稳定，是与水相容的 Diels-Alder 反应催化剂[35]。许多底物都能承受反应的条件，从而给出高的产率和选择性（反应式 12.6）。

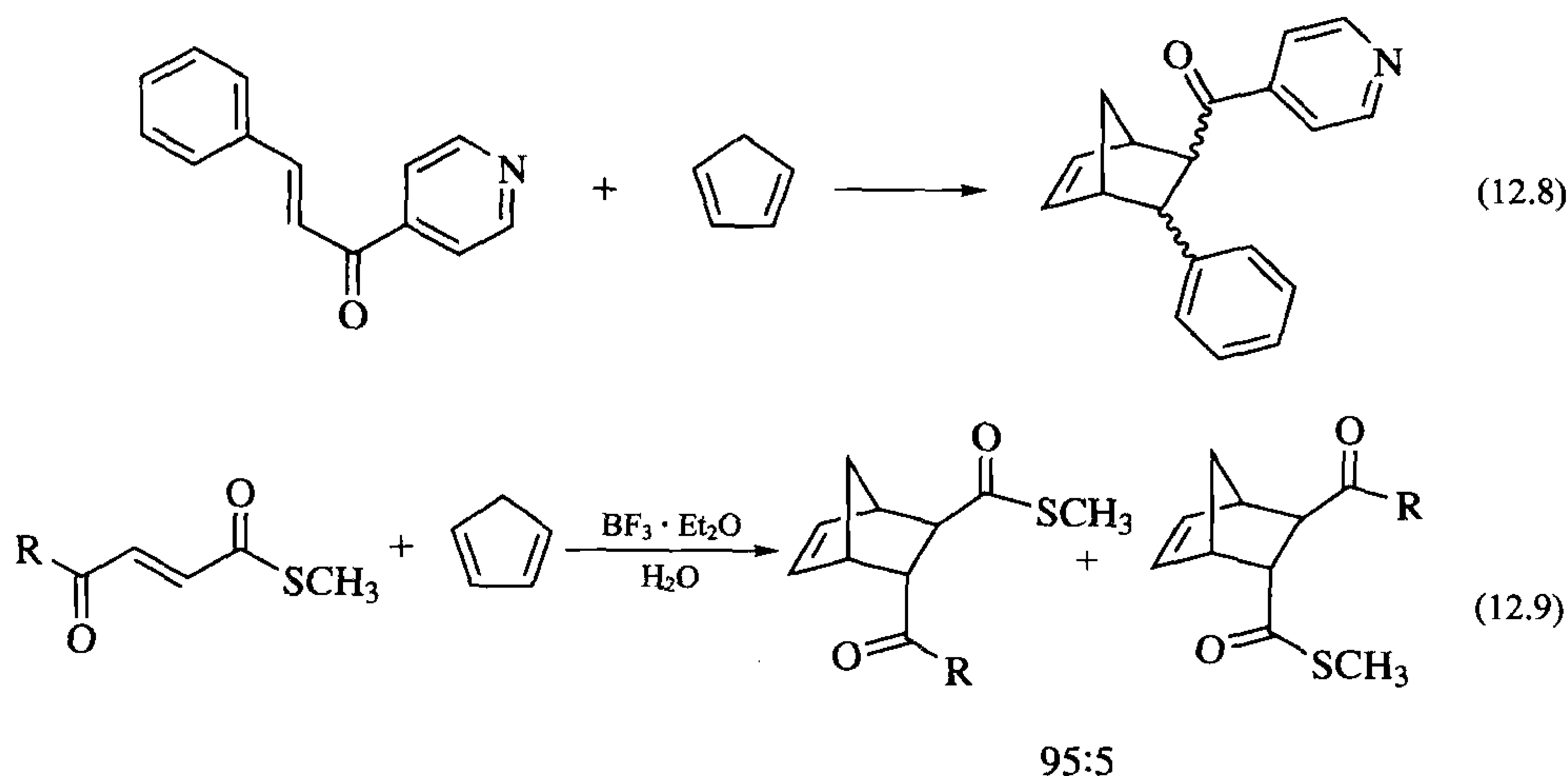


Kobayashi 发现，三氟甲磺酸钪 $[Sc(OTf)_3]$[36] 和三氟甲磺酸镧系元素 $[Ln(OTf)_3]$ 在水相条件下稳定，并能用作水相反应的 Lewis 催化剂。其他 Lewis 酸催化的水相 Diels-Alder 反应也已有报道[37]。例如，Engberts 报道[37]，在含有 0.010 mol/L $Cu(NO_3)_2$ 的水溶液中进行如反应式 12.7 所示的反应比在乙腈中快 250 000 倍，比单独采用水作溶剂快约 1000 倍。其他的盐，如 Co^{2+}，Ni^{2+} 和 Zn^{2+} 也能催化反应，但效率不如 Cu^{2+}。但是，对于 Lewis 酸催化的反应，水对 *endo*/*exo* 选择性没有影响。



现已发现，三(五氟苯基)硼对 Diels-Alder 反应是高效、对空气稳定和与水相容的催化剂[38]。其他对催化水相 Diels-Alder 反应有效的 Lewis 酸[39] 包括 $InCl_3$[40]、三氧化甲基铼（MTO）[41]、$In(OTf)_3$[42] 和 $Bi(OTf)_3$[43]。在水和混合的水介质中，比较研究了质子酸催化和 Lewis 酸催化环戊二烯与亲双烯体的 Diels-Alder 反应。等物质的量的硝酸铜（Ⅱ）作为 Lewis 酸催化剂和盐酸（0.01 mol/L）作为质子酸催化剂，在相同的反应条件下，若亲双烯体能与铜螯

合，铜催化的亲双烯体与环戊二烯的反应速度比质子酸催化的反应快约 40 倍（反应式 12.7）。另一方面，若亲双烯体不能和铜螯合，铜催化的反应就不能发生（反应式 12.8）[44]。此时，盐酸参与的质子酸催化的反应依然能进行，水中催化的反应比非催化的反应快 6 倍。在有 Lewis 酸存在时，(*E*)-γ-氧代-α,β-不饱和硫酯与环戊二烯的 Diels-Alder 反应的立体选择性将会大大提高，有利于内式酰基加成物的生成。没有 Lewis 酸时，25 ℃下，反应给出两个加成物：内式酰基异构体与外式异构体的比例为 1∶1。而有 Lewis 酸时，两个异构体的比例是（75～94）∶（25～6）。降低反应温度，立体选择性可升高到（95～98）∶（5～2）（反应式 12.9）[45]。



已经发现，Lewis 酸和表面活性剂的结合对催化水中 Diels-Alder 反应特别有效。研究了 SDS，CTAB，十二烷基七氧代乙烯醚（$C_{12}E_7$）和双十二烷基硫酸铜和双十二烷基硫酸锌［$M(DS)_2$］形成的胶束对 3-(*p*-取代苯基)-1-(2-吡啶基)-2-丙烯-1-酮（图 12.1）与环戊二烯进行的 Diels-Alder 反应的影响。

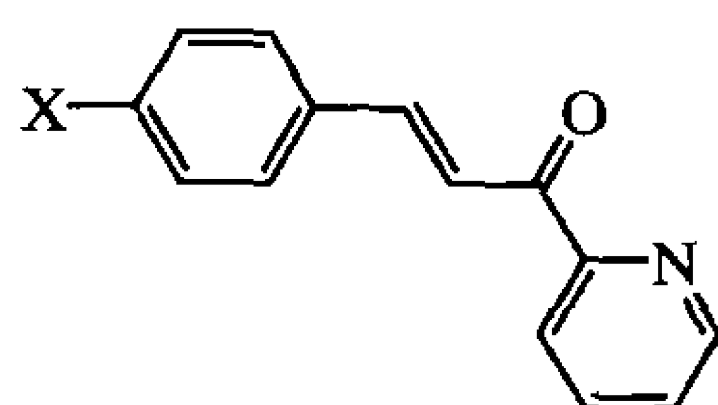


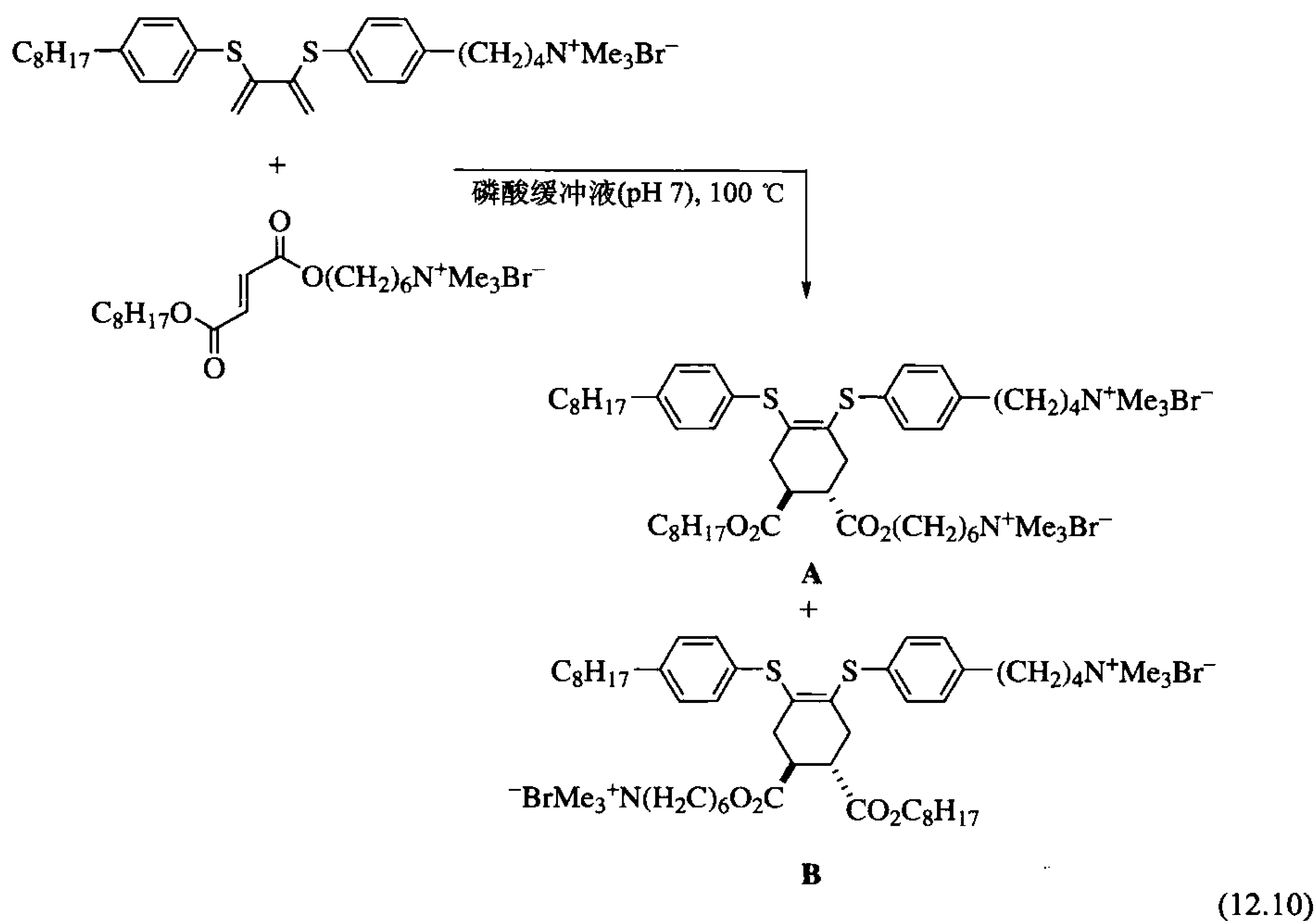


图 12.1　各种 3-(*p*-取代苯基)-1-(2-吡啶基)-2-丙烯-1-酮

在不存在具有催化活性的过渡金属离子时，胶束阻止了反应。与 SDS，CTAB 和 $C_{12}E_7$ 相反，$Cu(DS)_2$ 胶束以极高的效率催化 Diels-Alder 反应，和在

乙腈中的非催化反应相比，反应速度的增值高达 1.8×10^{6}[46]。其基本原因是，亲双烯体和铜离子在胶束表面完全络合。如果亲双烯体不和胶束键合，反应则被抑制，因为双烯可能被引入到胶束中而降低其在水相的浓度。研究人员提出争议，反应被抑制是由于双烯和亲双烯体键合的区域有明显的不同，亲双烯体优先在胶束外的区域，而双烯则在内部。

Jaegger 及其合作者广泛研究了采用表面活性剂聚集体来控制水相 Diels-Alder 反应的区域选择性（反应式 12.10）[47]。研究结果表明，具有表面活性作用的 1,3-二烯和亲双烯体，分子中的官能团和端头间都有一个短链相连，这类二烯和亲双烯体之间的 Diels-Alder 反应有很高的区域选择性。



(12.10)

在各种反应条件下，**A** 异构体占的比例比 **B** 的大很多。如果在混合的胶束中双烯和亲双烯体以优先的取向进行反应，则异构体 **A** 是预期的区域异构体，此时，季胺基团位于聚集体-水的界面，分子的其余部分则伸展在胶束的内部（图 12.2）。异构体 **B** 则来自双烯和亲双烯体在混合胶束内部的错误排列。

在环糊精溶液中研究了烷基取代的苯醌与 1,3-丁二烯和异戊二烯的水相 Diels-Alder反应。观察到很高的 *ortho*-和 *meta*-区域选择性（反应式 12.11）[48]。

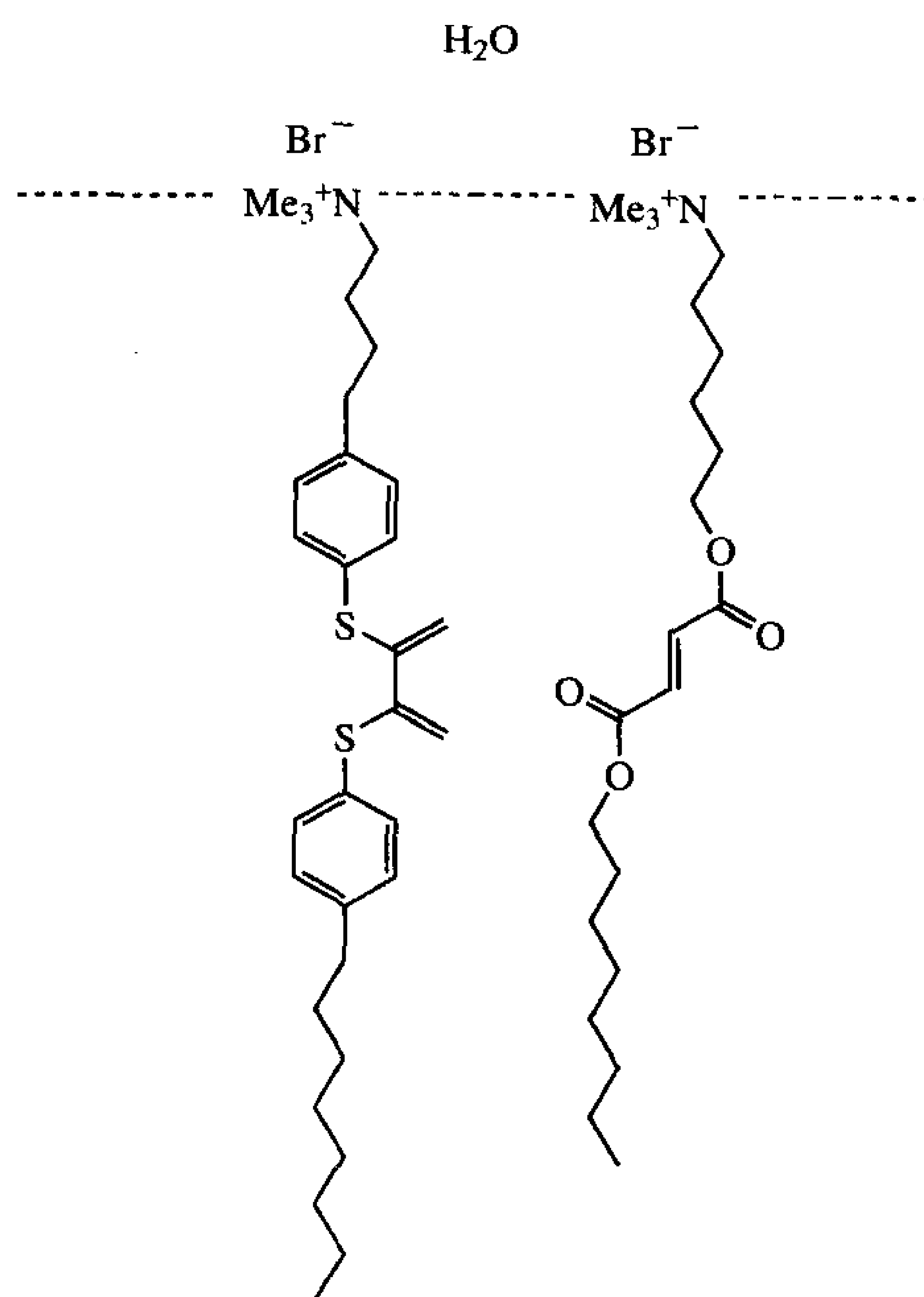
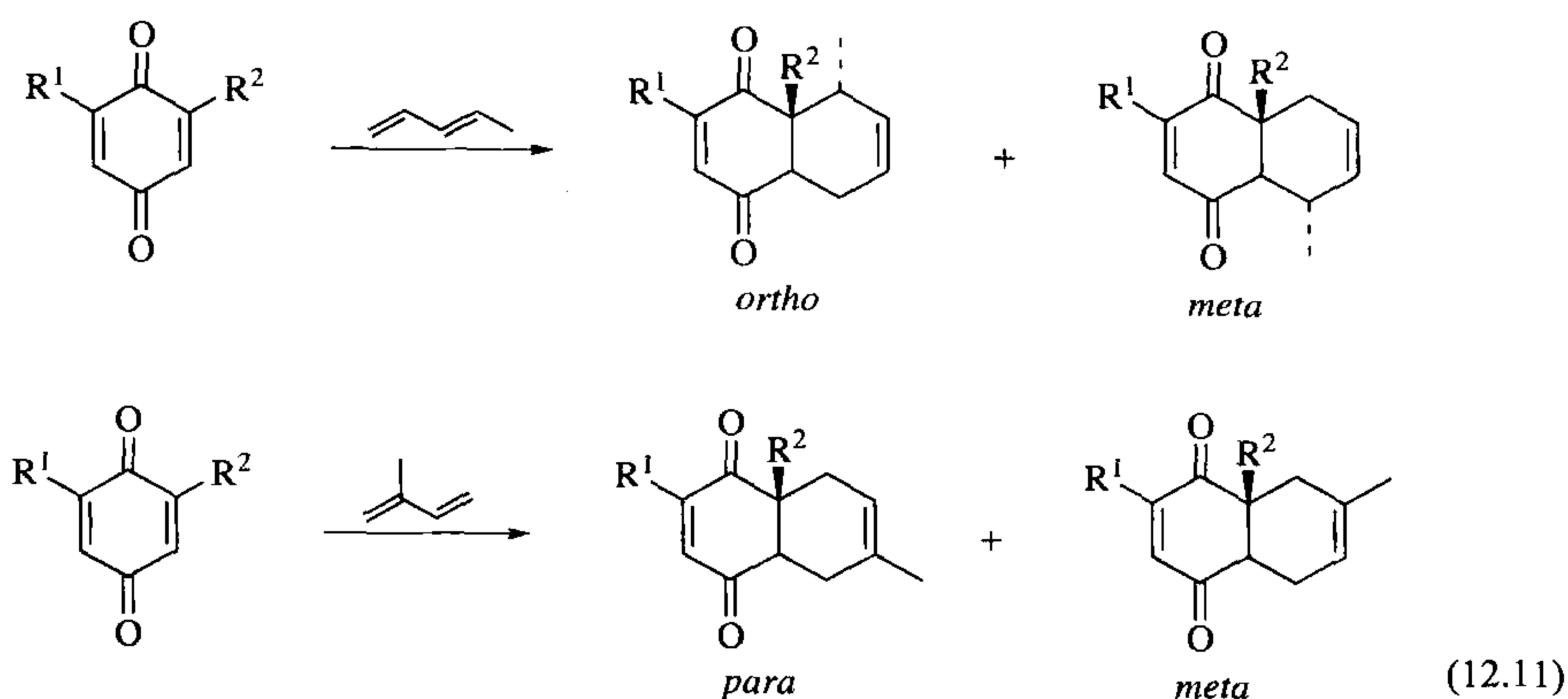
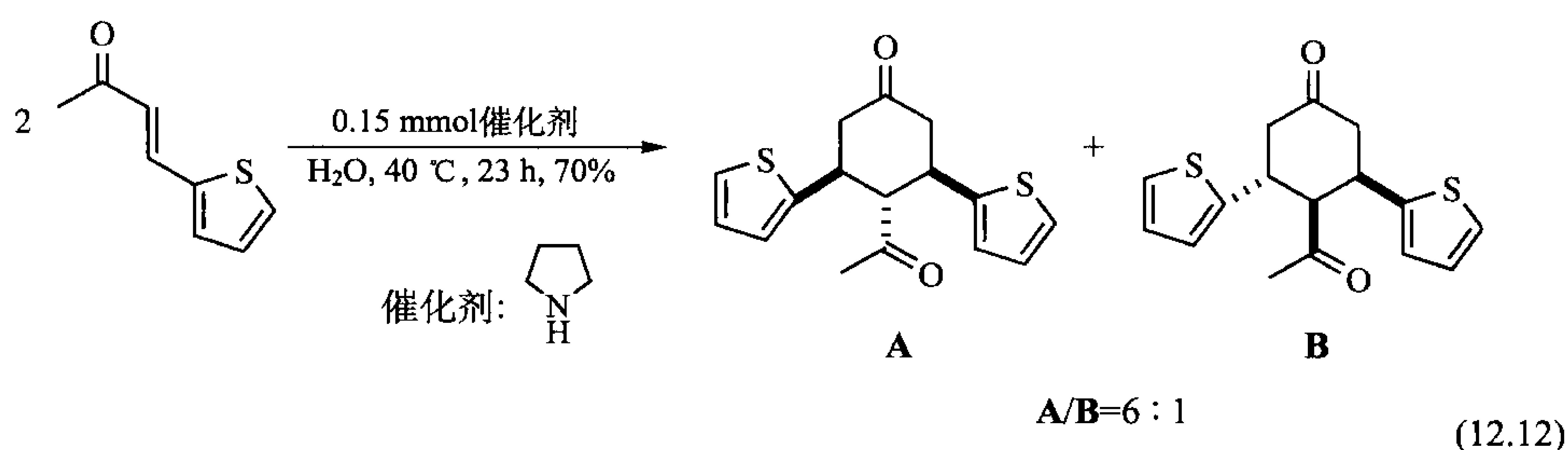


图 12.2　在表面活性聚集体-水界面双烯和亲双烯体的优先取向



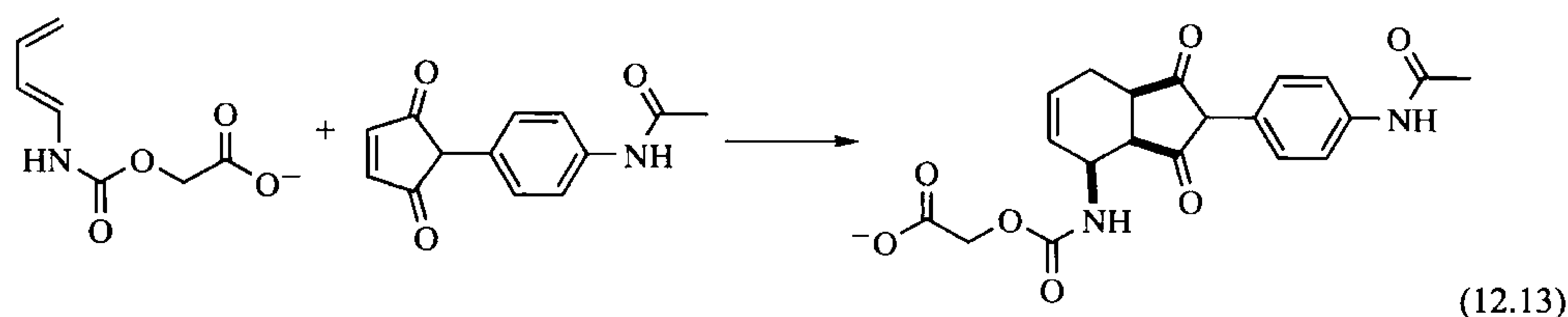
(12.11)

除了 Lewis 酸外，水相 Diels-Alder 反应还可被牛血清蛋白（bovine serum albumin)[49]、酶[50]、抗体[51]和胺[52]催化。Barbas 等发展了胺催化的 α,β-不饱和酮的水中 Diels-Alder 二聚反应，可生成环己酮衍生物（反应式 12.12)。他们认为，反应经过原位生成 2-氨基-1,3-丁二烯和亚胺离子活化的烯酮，分别作为双烯和亲双烯体。



(12.12)

利用从抗体的结合位点上离析得到的“Diels-Alderase”（类似酶的催化剂），Schultz发展了抗体催化的Diels-Alder反应（反应式12.13）。设计思想是，抗体能产生一个模拟Diels-Alder反应过渡态的结构，提供了与抗体结合的位点，从而在活泼的反应构型中，通过既与双烯，又和亲双烯体的键合降低了活化熵。



(12.13)

自组装配位的笼状化合物[53]和胶束[54]被发现能加速水相Diels-Alder反应。为探索非共价催化过程的本源，调研和比较了人工合成的主体化合物以及肽和核酸类主体化合物的非共价成键作用引导的催化Diels-Alder反应。这些催化剂具有可键合的空腔，形成含有双烯和亲双烯体的络合物，反应则在空腔中进行。成键作用要求不形成共价键，原则上是由疏水（或疏溶剂）效应驱动的[55]。

Yoshida及其合作者发展了“可移动的亲水基团（removable hydrophilic group)”的新概念，为使有机反应，包括Diels-Alder反应、杂Diels-Alder反应，Claisen重排、自由基反应和过渡金属催化的反应能在水中进行，采用2-吡啶基二甲基硅（2-$PyMe_2Si$）基团。虽然有机分子在水中的低溶解度对水相有机反应是个障碍，但是，将亲水基团引入到底物的结构中能克服溶解度低的困难，同时，也增加了疏水效应[56]。2-$PyMe_2Si$-取代的-1,3-二烯与p-苯醌的Diels-Alder反应在室温下水中即能发生（反应式12.14）。同时发生的脱硅基和芳香化反应定量地生成萘醌，也就是说，不需外加除去$PyMe_2Si$基团的步骤。

(12.14)

PySi = 2-PyMe$_2$Si

已研究了在超临界水中的 Diels-Alder 反应[57]。Kolis 指出，二烯与缺电子的亲双烯体的反应能在超临界水中进行，不用加任何催化剂，预期产物的产率很高（反应式 12.15）。

(12.15)

通过中性的氢键给体能实现无金属、非共价催化的水中 Diels-Alder 反应[58]。研究人员考察了许多取代的硫脲（图 12.3）对 Diels-Alder 反应和 1,3-偶极环加成反应的催化能力（反应式 12.16）。他们从反应的动力学数据得出结论：在相关的反应速度中，表观加速作用更多地依赖于硫脲的取代基，而不是反应试剂或溶剂。但是，即使在非配位、非极性的溶剂，如环己烷中，催化效率也是最高的；在高配位的极性溶剂，如水中，同样能显示出很高的催化活性，这就意味着，同时存在有疏水和极性的相互作用，使催化剂即使在高配位的溶剂中也能被活化。这些催化剂提高了 Diels-Alder 反应的速度，同时伴有内式选择性，作用的方式与弱的 Lewis 酸类似，但没能抑制缔合产物的生成。

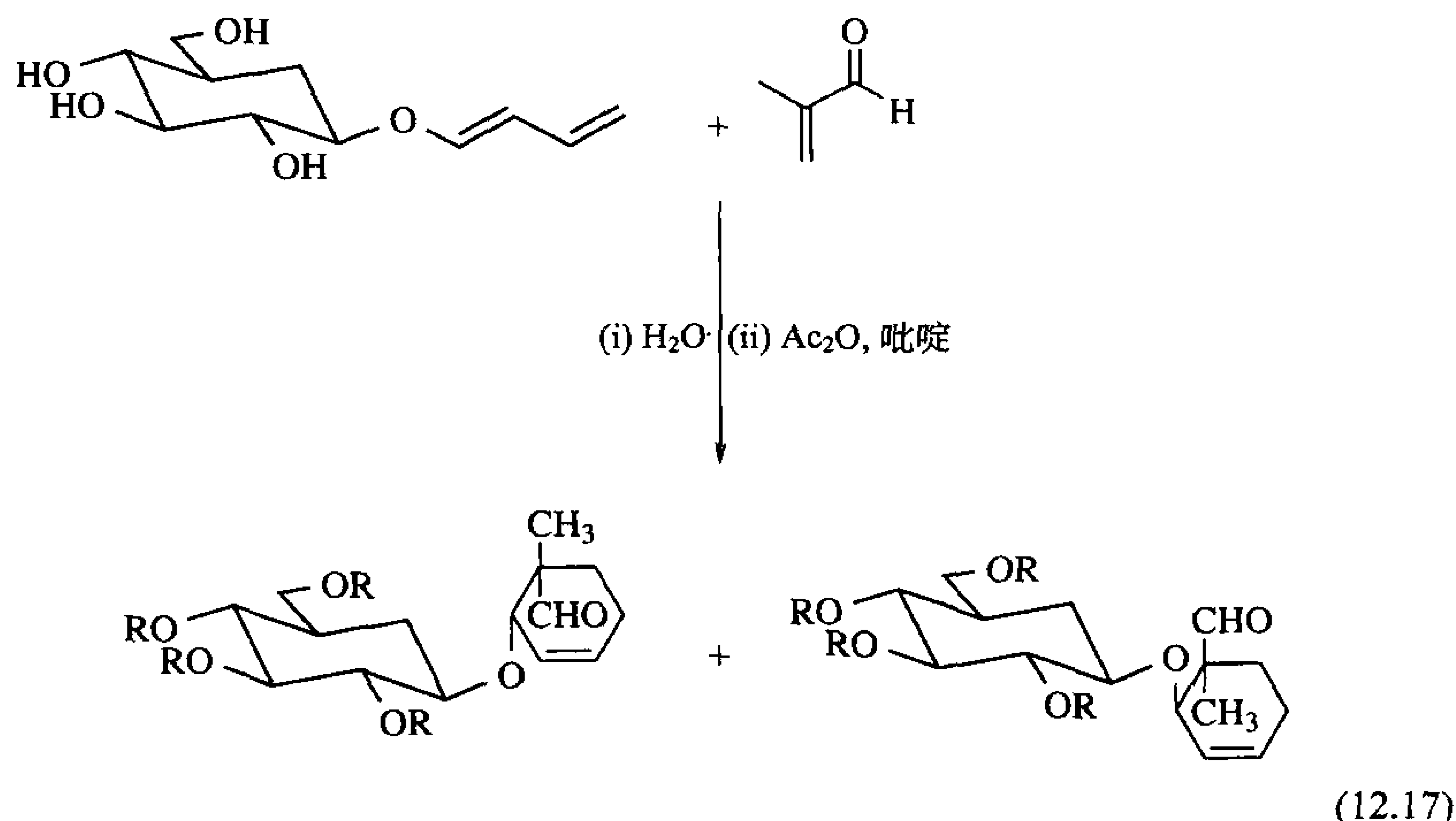
图 12.3　各种取代的硫脲

(12.16)

但是，应该指出，尽管有许多例子表明，以水为反应介质可以加速 Diels-Alder 反应，Elguero[59]报道，环戊二烯与甲基（和苄基）-2-乙酰胺丙烯酸酯的 Diels-Alder 反应，无论在产率上或在 *exo*/*endo* 选择性上，在甲苯中进行都比在水中好。此外，超声波照射也不能改进反应的产率。

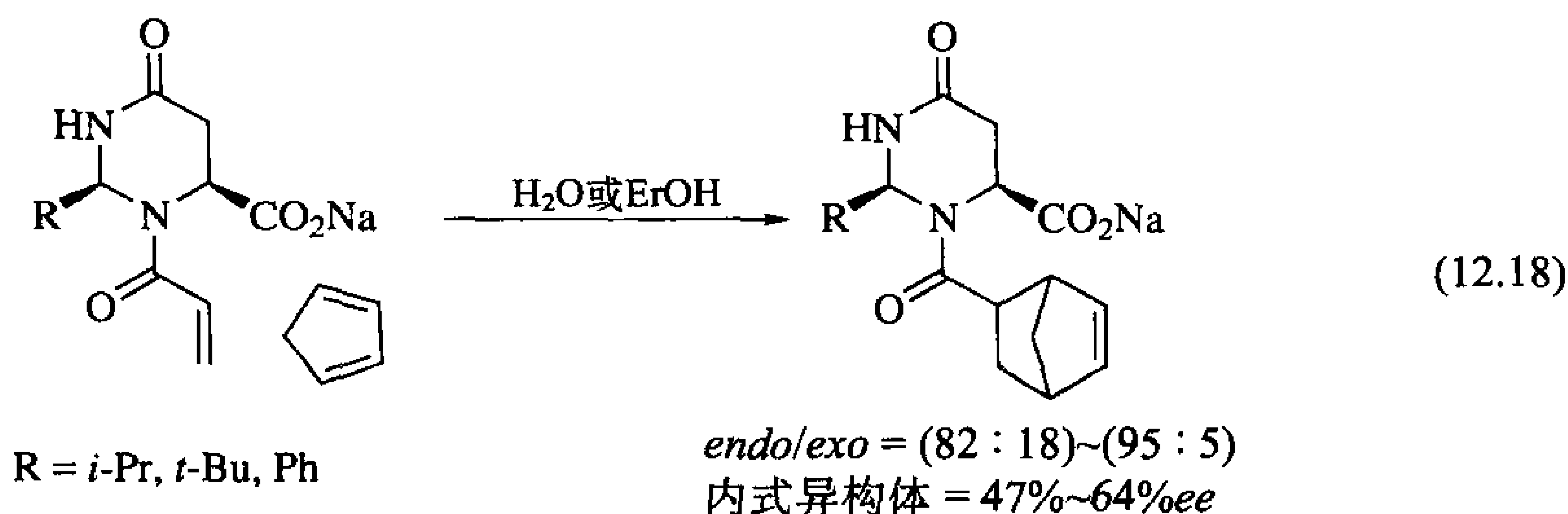
12.2.2 不对称 Diels-Alder 反应

以水相 Diels-Alder 反应产生光活性的化合物是近期关注的课题之一。Lubineau 广泛研究了带有手性水溶性葡萄糖亲水单元的二烯（反应式 12.17）[60]。在水中采用水溶性的葡萄糖有机化合物能达到更高的试剂浓度，导致反应加速和不对称诱导。即使仅有中等非对映选择性（20% *de*），经过非对映体的分离，在去除羰基后也能得到对映体纯的手性加成物。去除糖基的方法可以是：酸性水解或在室温中性条件下使用糖苷酶（glycosidase）。已研究了很多带有其他类型葡萄糖衍生物的反应底物。



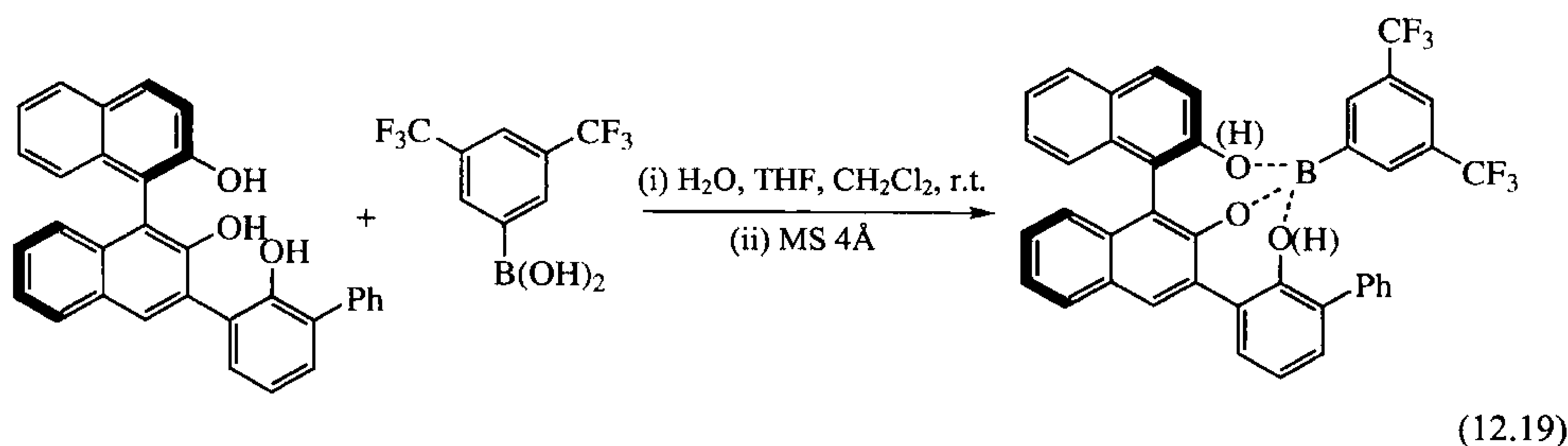
(12.17)

由醛与天冬酰胺在水中反应，接着再与丙烯酰氯反应得到的手性亲双烯体，在室温下，水或乙醇-水中，与环戊二烯反应能非对映选择性地生成环加成产物，在分离和水解后得到手性产物（*endo*/*exo*＝82∶18，内式异构体：47%～64% *ee*）（反应式 12.18）[61]。



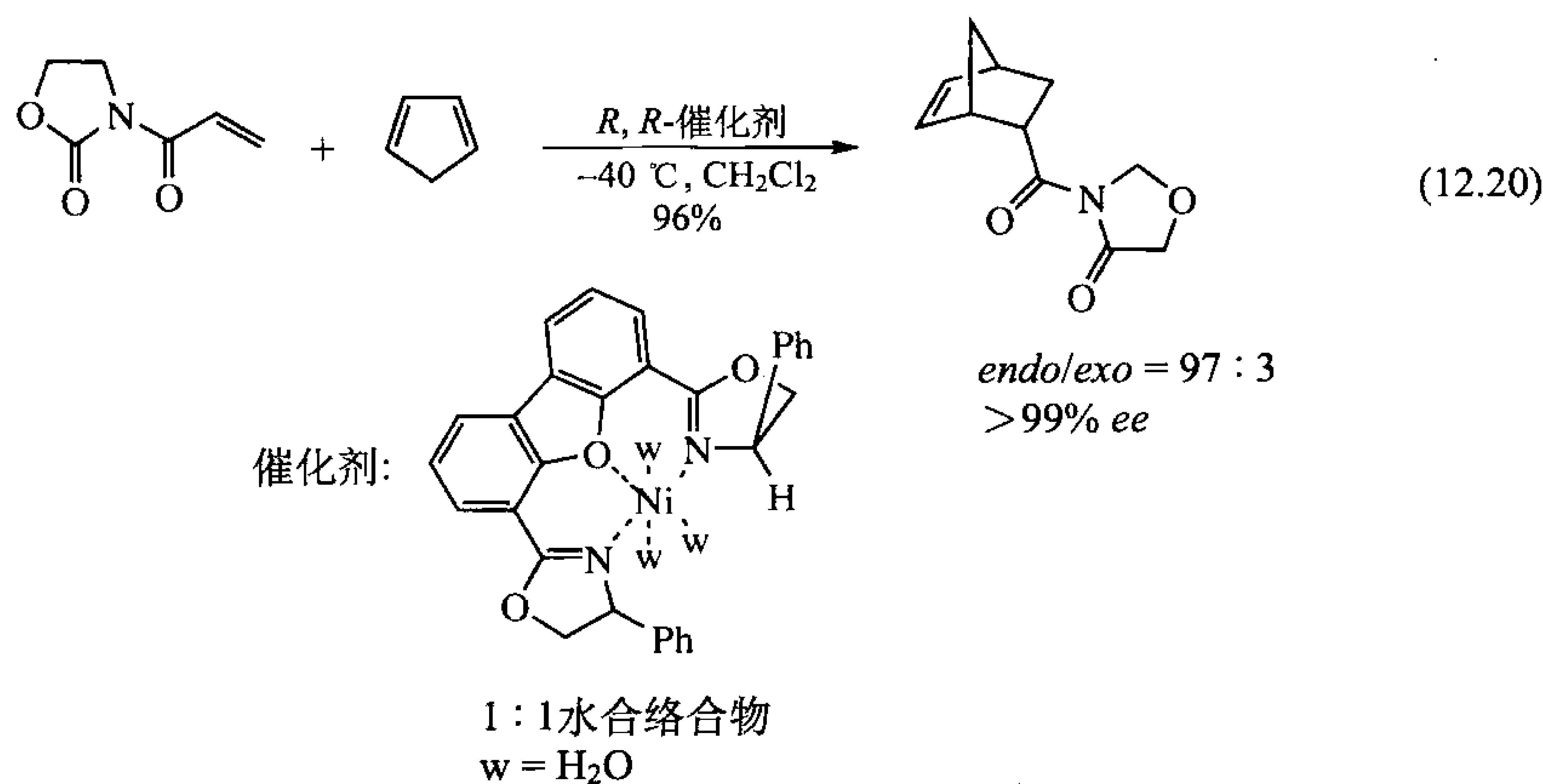
(12.18)

近来，已有关于催化不对称 Diels-Alder 反应的研究报道。Yamamoto 报道了 Brönsted 酸辅助的手性 Lewis 酸（BLA）对催化 α,β-烯醛与各种二烯的对映选择性 Diels-Alder 反应很有效，手性 BLA 由（R)-3-(2-羟基-3-苯基苯基)-2,2′-二羟基-1,1′-联二萘和 3,5-双(三氟甲基)-苯硼酸制备[62]。水、THF 和 4Å 分子筛（MS 4Å）在制备催化剂时的作用令人很感兴趣（反应式 12.19）。为防止制备催化剂时会发生硼酸的三聚反应，手性三醇和硼酸在水相条件下混合，然后再干燥。采用这种方法制备的催化剂应用于 2-甲基丁烯醛与环戊二烯的 Diels-Alder 反应可得到 99% *ee* 的产物。然而，如果在有活化的 MS 4Å 存在的无水条件下制备催化剂，应用于同一反应，对映选择性则下降到小于 80% *ee*。



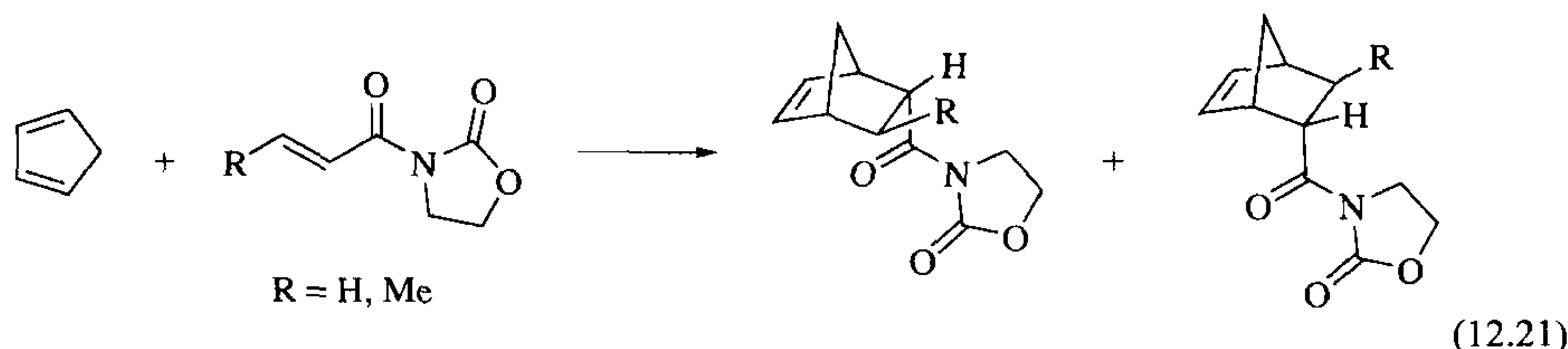
(12.19)

Kanemasa 等[63]报道，由反式螯合的三齿配体，（R,R)-二苯并呋喃-4,6-二基-2,2′-双(4-苯基噁唑啉）（DBFOX/Ph）与各种金属(Ⅱ）的高氯酸盐反应制备的阳离子水络合物对 3-烯酰基-2-噁唑啉酮亲双烯体的 Diels-Alder 反应是有效的催化剂，能诱导反应中的绝对手性控制（反应式 12.20)。镍(Ⅱ)、钴(Ⅱ)、铜(Ⅱ）和锌(Ⅱ）络合物都是有效的催化剂，钴和镍需有 6 当量的水，而铜和锌则需 3 当量的水。



(12.20)

Desimoni 等的研究结果表明，采用高氯酸镁或三氟甲磺酸镁以及 3 当量的手性双噁唑啉和 2 当量的非手性辅助配体，如水或四甲基尿素，在环戊二烯与 3-丙烯酰基-1,3-噁唑啉酮-2 或（*E*)-3-巴豆酰基-1,3-噁唑啉酮-2 的反应中，能诱导对映面选择性的极大改变，*ee* 值达到 94%以上（反应式 12.21)[64]。



(12.21)

手性表面活性剂已应用于催化手性胶束中的水相 Diels-Alder 反应，应用（*S*)-亮氨酸衍生的表面活性剂（图 12.4）能催化环戊二烯与丙烯酸壬酯的反应[65]。

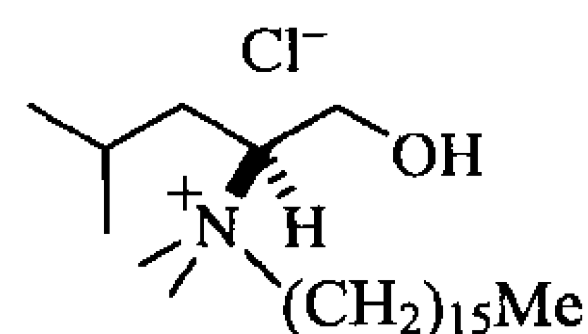
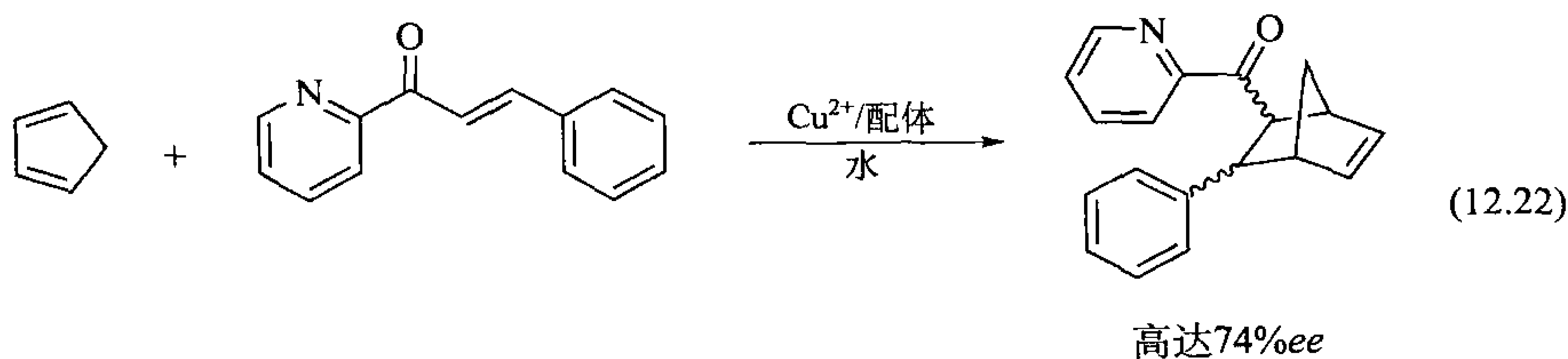


图 12.4 （*S*)-亮氨酸衍生的表面活性剂

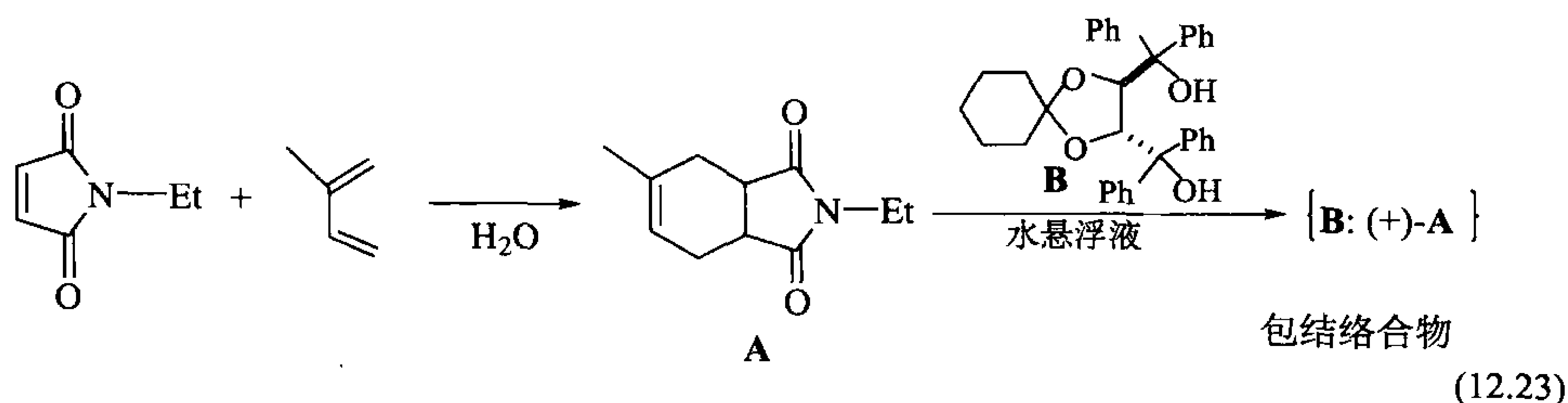
1998 年，Engberts 及其合作者报道了首例在纯水中 Lewis 酸催化的对映选择性 Diels-Alder 反应[66]。有 10%的铜(Ⅱ)存在时，带有芳香侧链的氨基酸，如 L-苯丙氨酸、L-酪氨酸、L-色氨酸和 L-红豆碱（*N*-甲基色氨酸），作为配体与铜(II) 配位形成的络合物能诱导 3-苯基-1-(2-吡啶基)-1-酮与环戊二烯的 Diels-Alder 反应，得到高达 74%的 *ee* 值（反应式 12.22）。对于铜-L-红豆碱催化的反应能达到 74%的对映体过量，这比在有机溶剂中的反应（17%～44% *ee*）高很多，表明水能显著提高对映选择性。因为只有在含有芳香侧链的氨基酸时才能观察到明显的对映选择性，可以假设，在活化的过程中，α-氨基酸上的芳香环和亲双烯体间的相互作用对观察到的对映选择性起主要作用。此外，Engberts 还研究了一系列二胺配体和 α-氨基酸配体对水中镍(Ⅱ) 和铜(Ⅱ) 催化的 3-苯基-1-(2-吡啶基)-1-酮与环戊二烯的 Diels-Alder 反应的影响[67]。他们发现，二胺配体并不能改进催化的效率，而芳香 α-氨基酸配体与铜(Ⅱ) 的键合会导致总的反应速度的增长。



(12.22)

通过采用一锅制备的方法，在水悬浮介质中，若能与光活性的主体化合物对映选择性地形成包结络合物，可以制备光活性的 Diels-Alder 加成物[68]。例如，

N-乙基马来酰胺与 2-甲基-1,3-丁二烯在水中反应给出外消旋加成物 **A**。外消旋的 **A** 与光活性的主体化合物 **B** 在水悬浮液中能对映选择性地形成 **B** 与（+）-**A** 的包结络合物（1∶1）。这个包结络合物再被过滤、加热而释放出具有 94% *ee* 的（+）-**A**（反应式 12.23）。



(12.23)

12.2.3 理论和机理研究

采用各种理论和实验的方法，水对 Diels-Alder 反应的影响已被广泛研究。前面曾提到，Breslow 详细研究了疏水效应对水相 Diels-Alder 反应的影响[8,9]，而 Isaacs 等则考察了活化体积对催化的 Diels-Alder 反应的影响[69]。

近期的研究表明，与在普通的有机溶剂中相比，内压的概念不能完全解释在水中进行 Diels-Alder 反应时，速度有极大的增加[70]。一个因素是疏溶剂性；Schneider 报道了疏溶剂性和水相 Diels-Alder 反应的速度增量的定量关系[10,11]。另一个因素是氢键，Engberts 提出了在双烯和亲双烯体间被强化的相互作用以及形成的氢键对水中反应起的加速作用[12]。已经发现，因为亲双烯体离反应中心相对较远，因此，在双烯中接近反应中心的疏水性的增加比在亲双烯体中相应的疏水性的增加对水中反应的加速效应有更明显的作用[71]。

有关丁二烯与丙烯醛 Diels-Alder 反应的水相加速作用和 *endo*/*exo* 选择性的密度函数的研究表明：影响加速作用和 *endo*/*exo* 选择性的各种因素中约有 50% 归因于氢键的形成，余下的是体相（bulk-phase）效应，其中包括强化的疏水相互作用和共溶剂效应。Engberts 的实验结果看上去支持了这个设想，相对于 1-丙醇和 1-丙醇/水体系，对水中加速效应的准热力学分析表明，极化的活化络合物的氢键稳定作用和在活化过程中反应试剂疏水表面区域的减小是导致水中反应速度增加的两个主要因素[13]。

Jenner 对高压下的 Diels-Aider 反应做了类似的研究，结果表明，水能通过极性和疏水效应改变反应的动力学、化学和对映选择性[14]。但是，这两个相对重要的影响因素取决于特殊的底物。另一个考虑可能是反应底物的浓度。Smith 和 Griesbeck 指出，对于在稀的水/醇溶液中的 Diels-Alder 反应，在浓度为0.5 mol/L 时速度最高。Kumar 广泛研究了盐和共溶剂对水相 Diels-Alder 反应的立体化学和

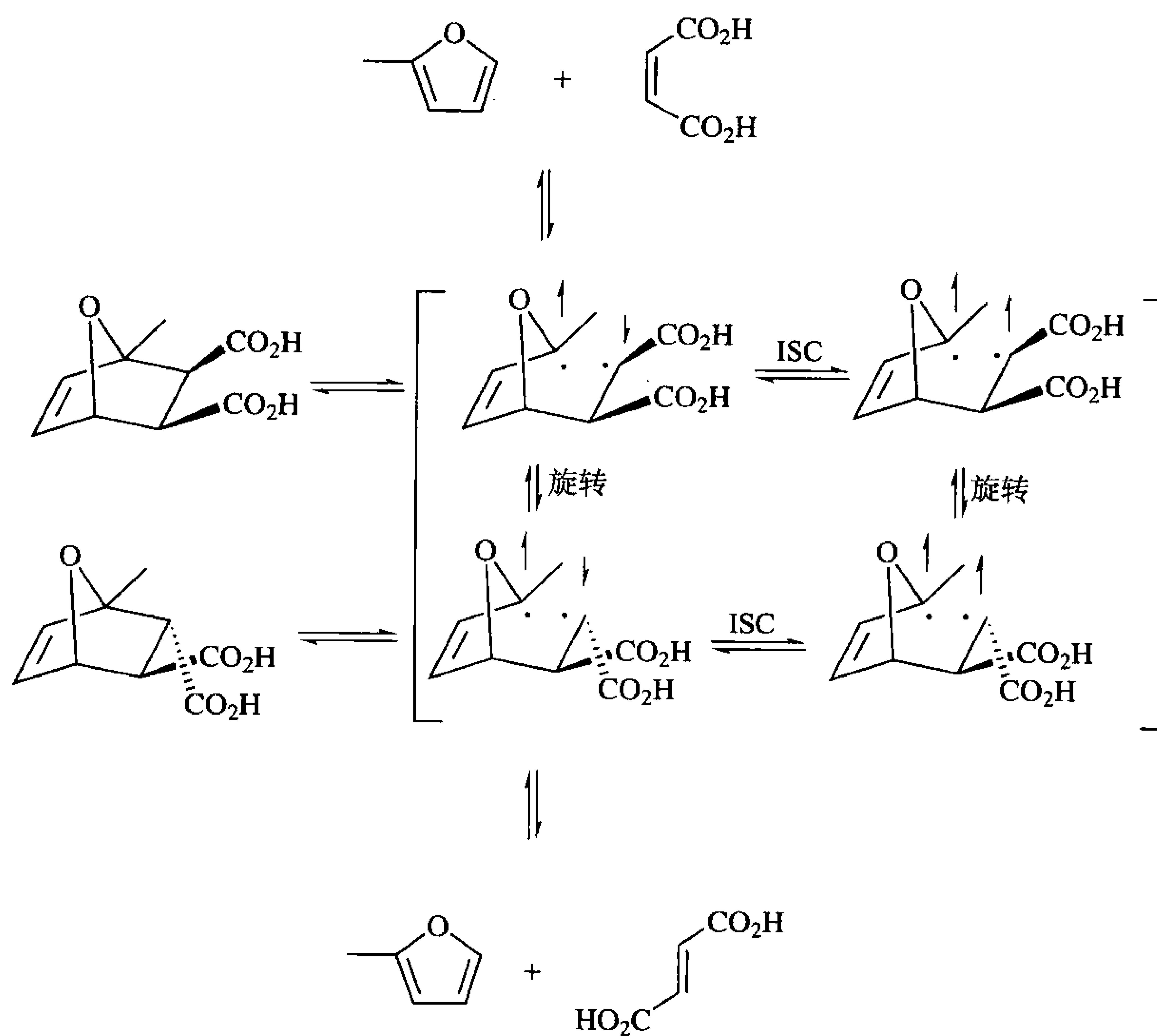
反应速度的影响[5,73]。通过简单地调节溶剂，可提高在 $LiClO_4$ 水溶液中 Diels-Alder 反应内式产物的产率[74]。*endo*/*exo* 选择性主要依赖于溶剂的疏溶剂效应和氢键给体的性质，区域选择性则几乎完全取决于溶剂的氢键给体的能力[75]。

Jorgensen 进行的 *ab initio* 和 MO 计算结果揭示：在环戊二烯与甲基乙烯基酮和丙烯腈的 Diels-Alder 反应时，水分子和过渡态的氢键有所增加，这表明，在水相 Diels-Alder 反应中所观察到的加速作用，除了来源于相对恒定的疏水效应外，还来源于氢键的影响[7,76]。采用自洽场连续模型（self-consistent field continuum model），*ab initio* 的计算表明，对于解释非对称（nonsymmetrical）的 Diels-Alder 反应的立体化学，溶液中的电子和核的极化效应是很关键的[77]。结合采用量子力学/分子力学（QM/MM）的位能方法，Gao 进行了 Monte Carlo 模拟以研究疏水效应和氢键对水相 Diels-Alder 反应的影响。现已发现，氢键相互作用的加强和疏水效应对过渡态的稳定有贡献[78]。氢键的数目能引起强的 Coulomb 相互作用以及减少形成内式/外式产物过渡态的生成热[79]。

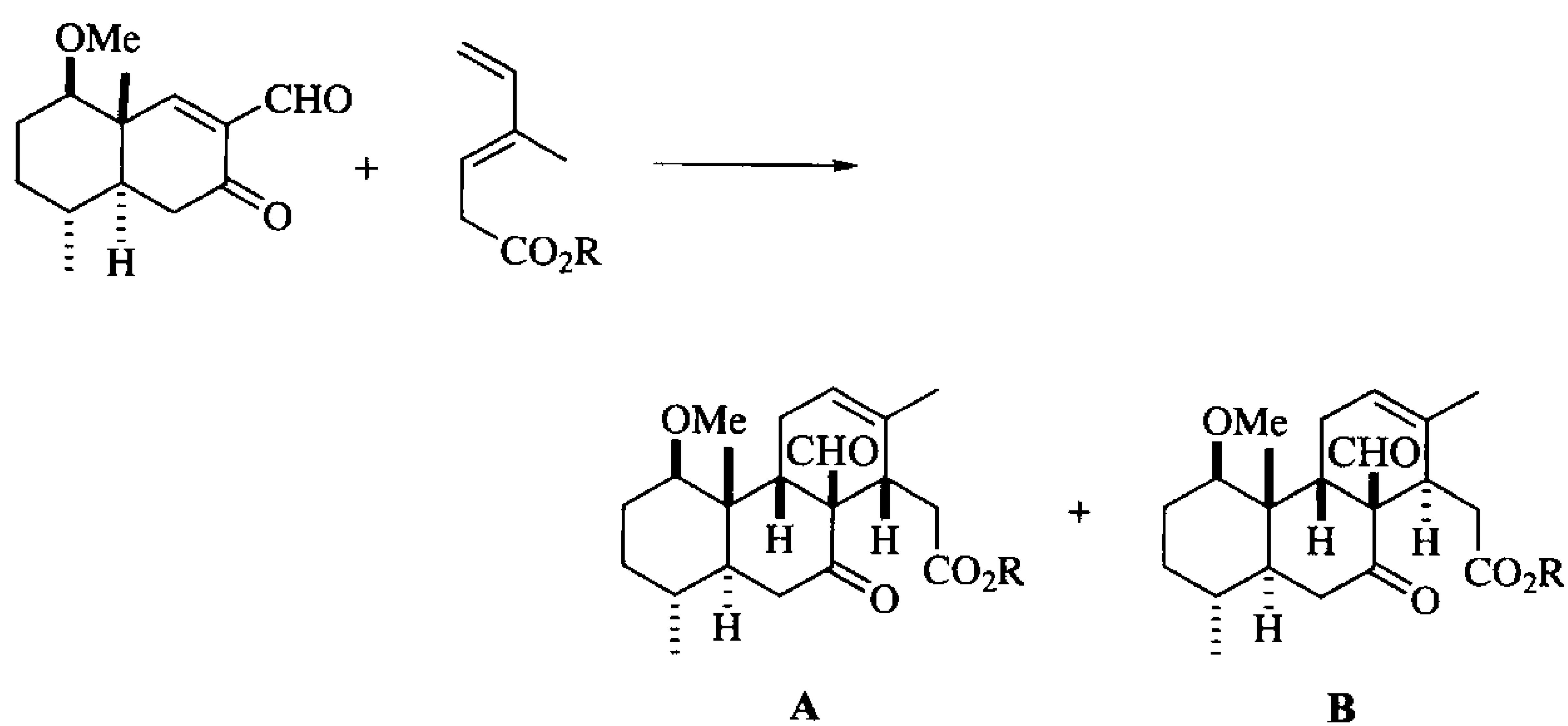
针对 2-甲基呋喃与顺丁烯二酸的水相 Diels-Alder 反应能达到 99.9%的立体专一性实验结果，Firestong 提出了一个令人感兴趣的机理设想[80]。将重原子（定义为在周期表中任何低于第一个完整周期的元素）的盐加入到水介质中，发现重原子而不是轻原子的盐能明显降低逆二烯反应的立体专一性。结果表明，大部分 Diels-Alder 反应经过双自由基中间体（图示 12.2）。与生成加成物的环化加成反应或返回到反应试剂的逆反应相比，在双自由基中间体的旋转较慢时，可观察到高的立体专一性。重原子的存在更有利于首先生成的单线态双自由基系间窜越（intersystem crossing，ISC）到寿命更长的三线态对应物。在返回单线态和后续环化或解离成试剂前，三线态双自由基有可能旋转。这样就会使立体专一性降低。因为没有发现由水引起的两亲离子干扰的现象，形成两亲离子中间体的可能性将不予考虑。

12.2.4 合成应用

有很多工作力图将发展水相 Diels-Alder 反应的研究导向各种复杂天然产物的合成。Grieco 应用胶束催化和以纯水作溶剂进行二烯羧酸酯与各种亲双烯体的 Diels-Alder 反应。例如，与在烃类溶剂中相同反应做比较，当如图示 12.3 的 Diels-Alder 反应在水中进行时，观察到更高的反应速度和反转的选择性（图示 12.3）[81]。与此类似，2,6-二甲基苯醌与（*E*)-3,5-己二烯羧酸钠（将0.095当量的碳酸氢钠加入到前体酸的悬浮液，在水中原位生成）反应 1 h 后给出 77%产率的加成物（反应式 12.24），而在甲苯中进行同样的反应，室温下搅拌一星期仅生成微量的产物[82]。

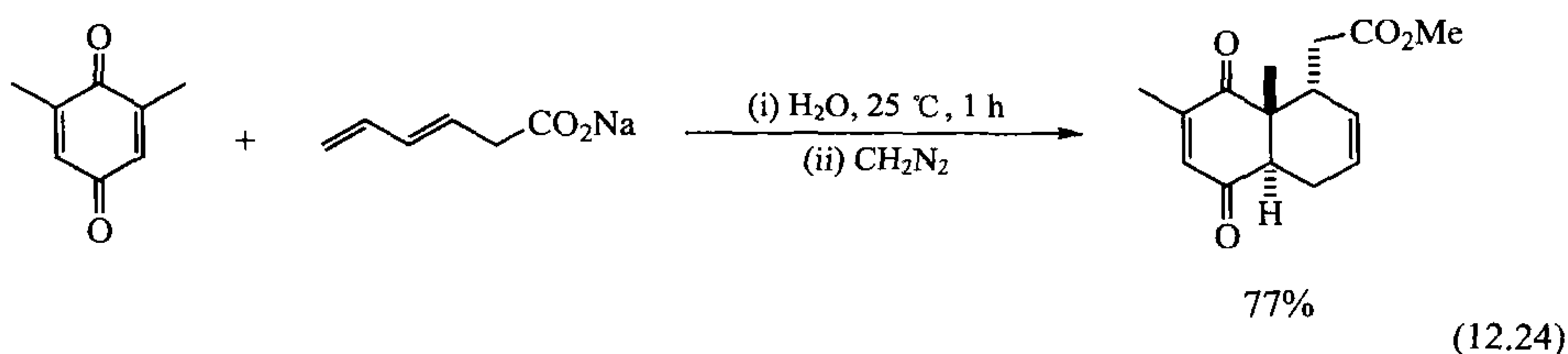


图示 12.2



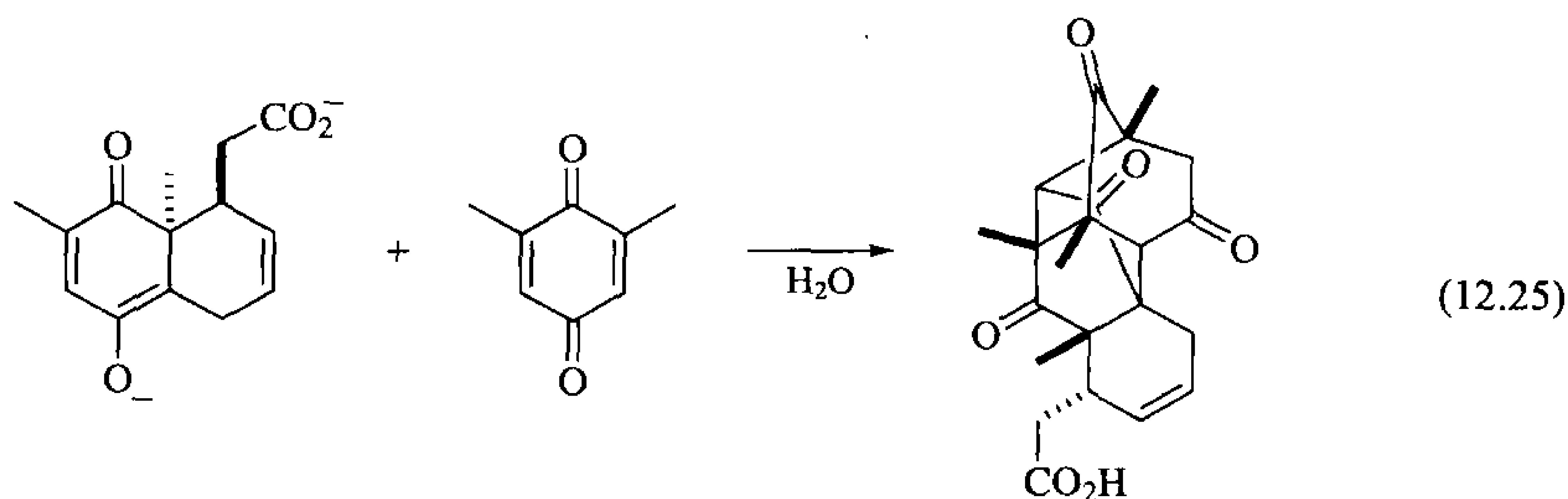
A/B = 3 : 1(在水中)　R = Na
1 : 0.85(在苯中) R = Et

图示 12.3



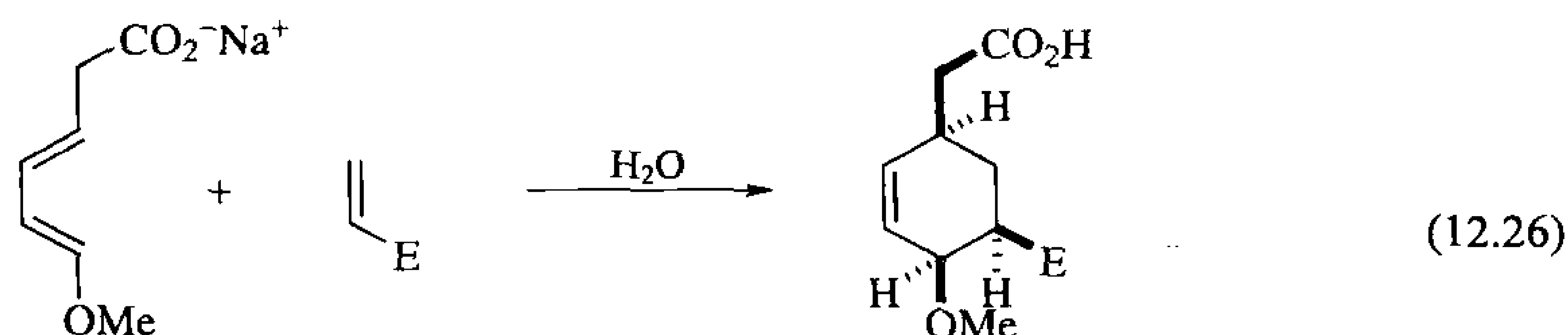
(12.24)

但是，若有催化量的氢氧化钠存在，2,6-二甲基苯醌与（*E*)-3,5-己二烯酸钠（原位生成）的反应在水中进行，经过 Diels-Alder 加成物的脱质子化，接着与另一个 2,6-二甲基苯醌进行串联的 Mchael 加成反应形成五环加成物（反应式 12.25)[83]。与（*E*)-4,6-庚二烯酸钠的反应也能得到类似的结果。

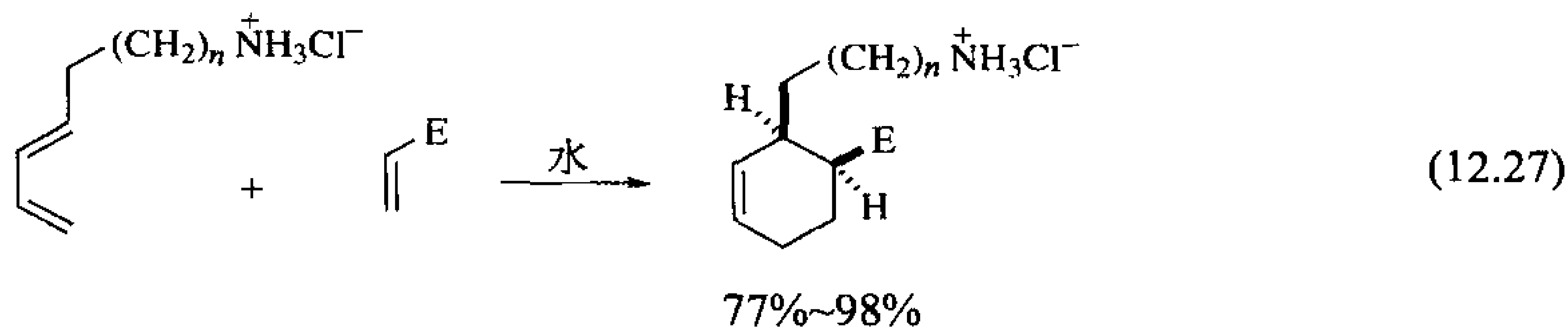


(12.25)

二烯羧酸酯中敏感的二烯醇醚官能团能适应水相 Diels-Alder 反应的条件（反应式 12.26)[84]。Diels-Alder 反应底物中的双烯体也可以带有其他水溶性的基团，如磷酸钠盐和二烯基氯化铵（反应式 12.27)[85]。亲水的酸性官能团也能被引入到亲双烯体中[86]。

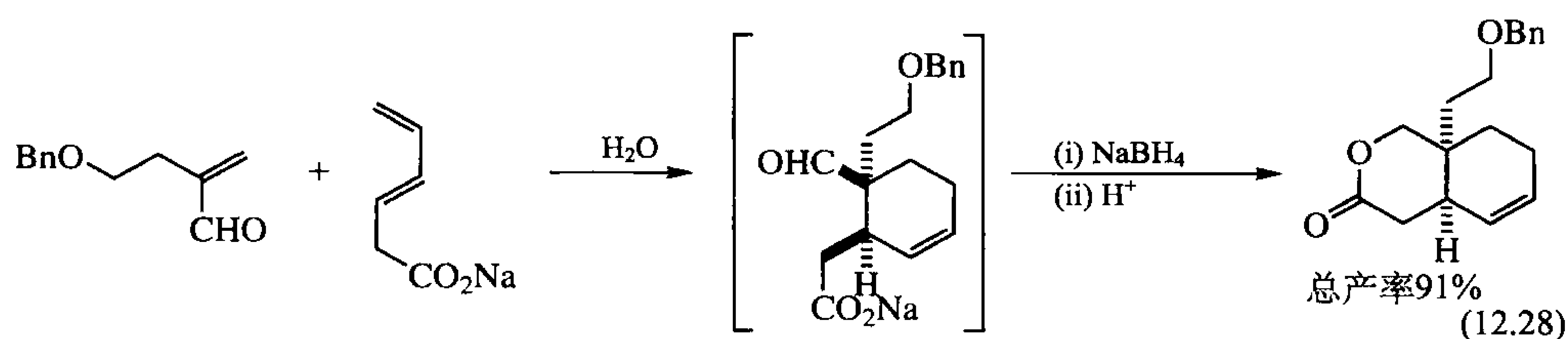


(12.26)



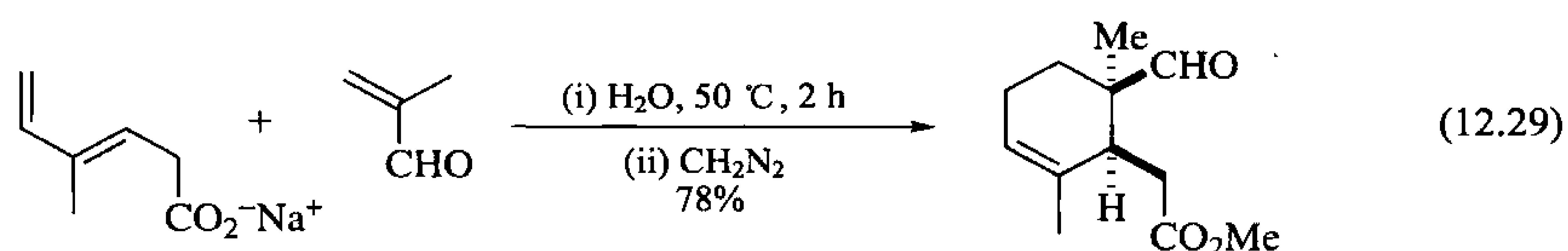
(12.27)

Grieco 利用水相 Diels-Alder 反应作为形成倍半萜 venolepin 的 AB 环体系的关键步骤[87]，已发现该化合物有潜在的细胞毒性。（*E*)-3,5-己二烯酸钠与 α-取代丙烯醛在水中进行环化反应，接着，中间体 Diels-Alder 加成物进行直接还原反应给出预期的产物，总产率为 91%（反应式 12.28)。

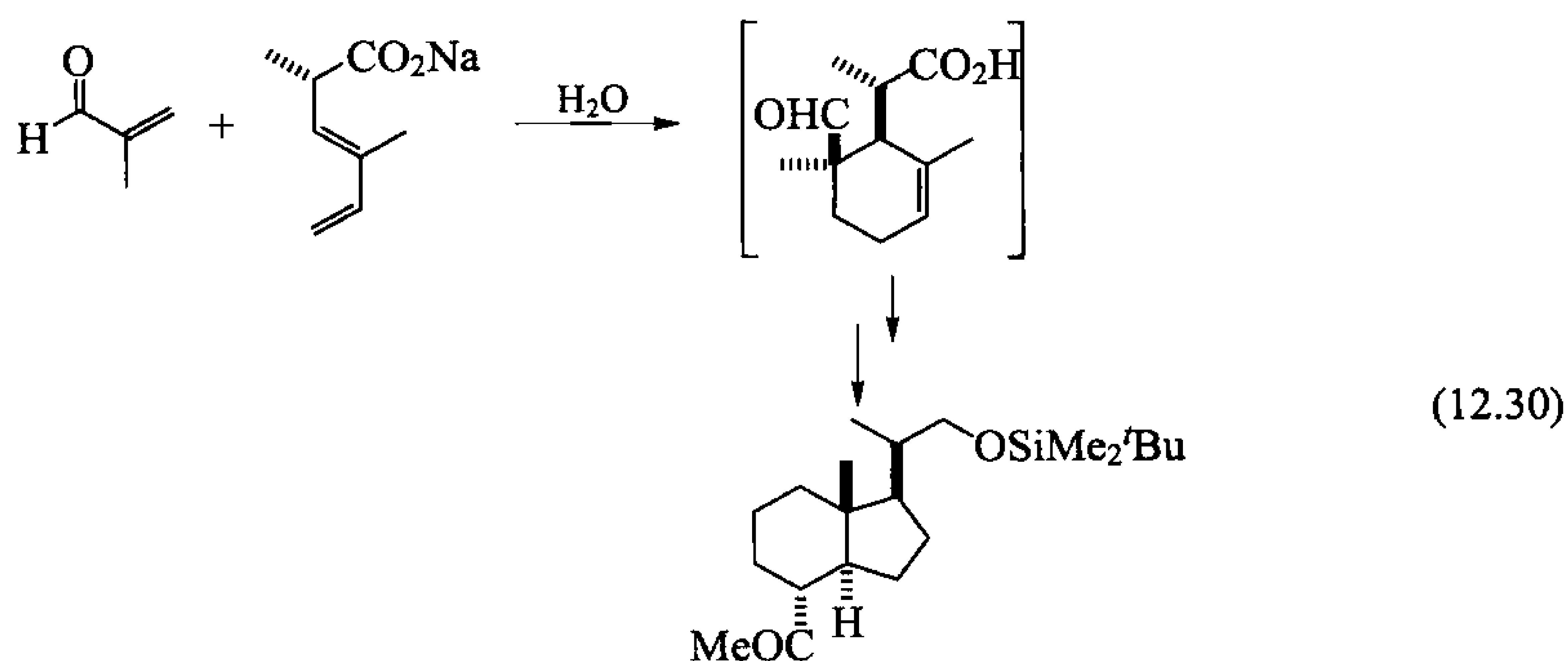


(12.28)

类似的反应还被应用于 *dl*-epi-pyroangolensolide 和 *dl*-pyroangoensolide 的合成（反应式 12. 29）[88] 以及 Inhoffen-Lythgoe 二醇的常规合成（反应式 12. 30）[89]。常规合成 Inhoffen-Lythgoe 二醇的关键步骤是二烯钠盐与 2-甲基丙烯醛的水相 Diels-Alder 反应形成环加成物，然后进行后续的反应生成已知的氢化茚烷。(*E*)-4,6,7-辛三烯酸钠与各种亲双烯体能顺利反应给出共轭二烯产物[90]。

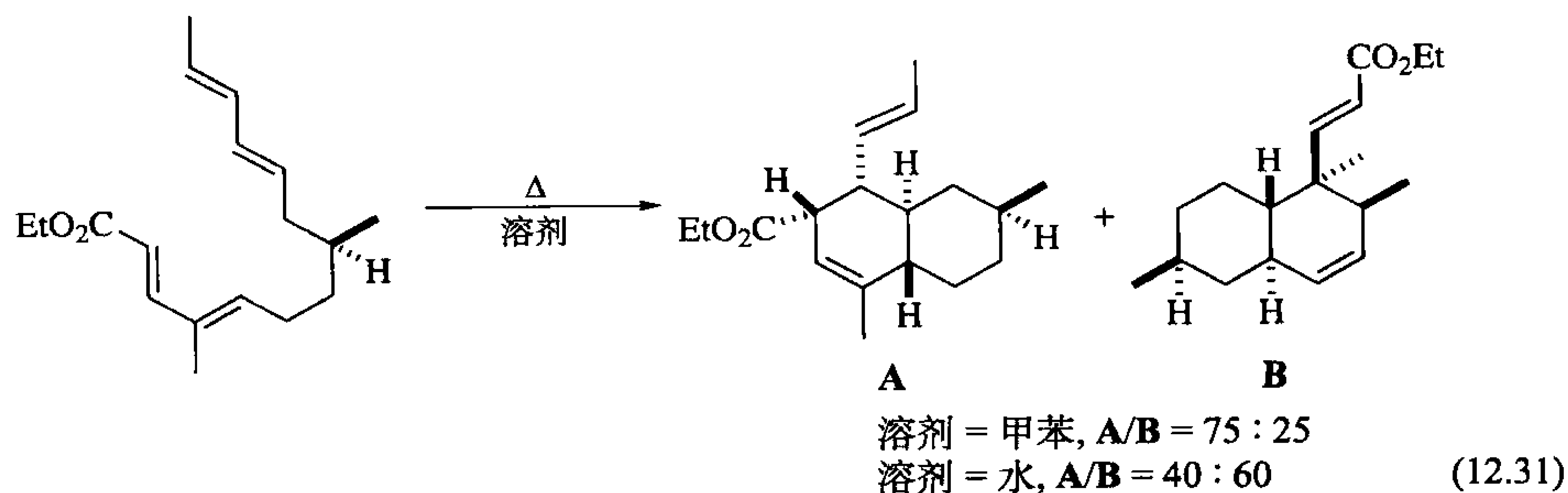


(12.29)



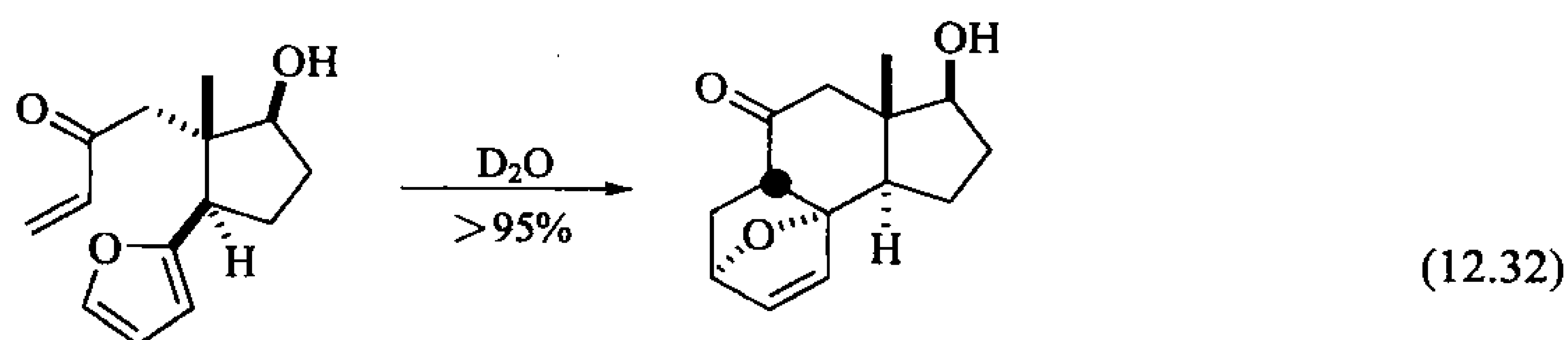
(12.30)

Williams 等将二烯羧酸盐的分子内 Diels-Alder 反应应用于抗生素冬青生菌素 H（ilicicolin H）的合成研究[91]。研究工作中令人感兴趣的部分是，他们发现，在水相条件下能观察到区域选择性的反转（反应式 12. 31）。在甲苯中，**A**/**B** 的比例是 75∶25，而在脱气的水中，**A**/**B** 的比例为 40∶60。



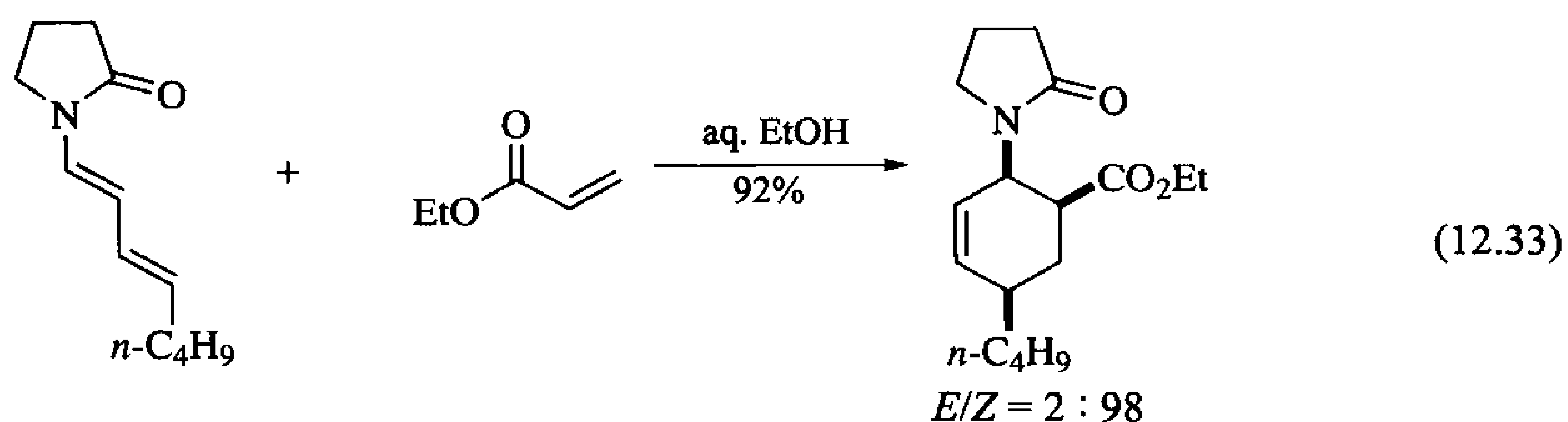
(12.31)

De Clercq 指出，水相 Diels-Alder 反应可被用作合成（±)-11-酮基睾酮[92]（反应式 12. 32）和（±)-赤霉素 A_5（gibberellin A_5)[93]的关键步骤。



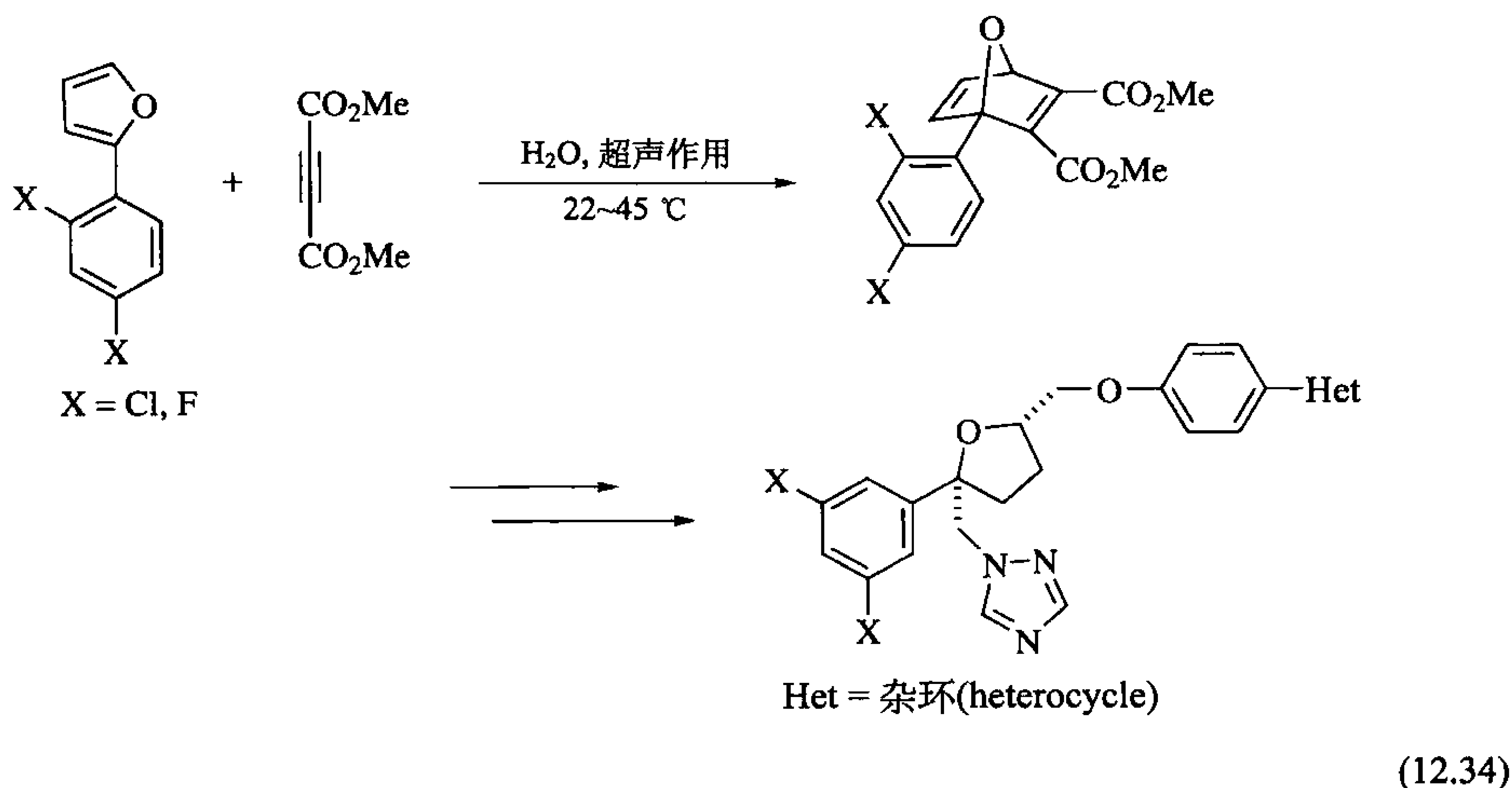
(12.32)

Smith 考察了带有 N-二烯基内酰胺结构单元的二烯与活化烯烃的反应[94]。内酰胺是一个优异的亲双烯体，能单一生成邻位区域异构体，对生成内式-(Z)-产物有良好的选择性（反应式 12. 33)。



(12.33)

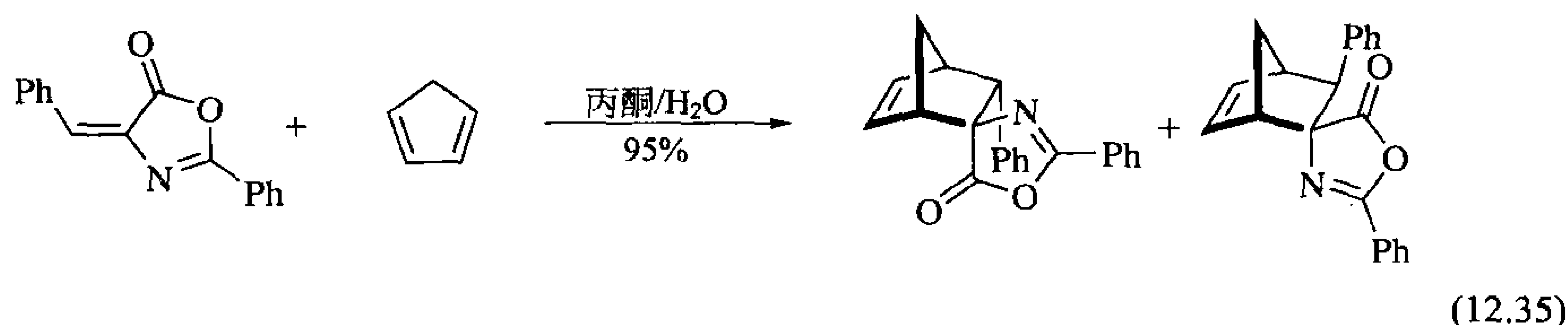
Saksena 报道[95]，在合成 2,2,5-三取代四氢呋喃，一类新型口服的活性吡咯抗真菌化合物时，水中 Diels-Alder 反应，实际上，能以定量的产率给出预期的底物（反应式 12. 34)，而在有机溶剂中的同一反应却生成一个复杂的混合物，仅有小于 10%的预期产物被分离得到。这一成功使目标化合物能很容易地被合成。



(12.34)

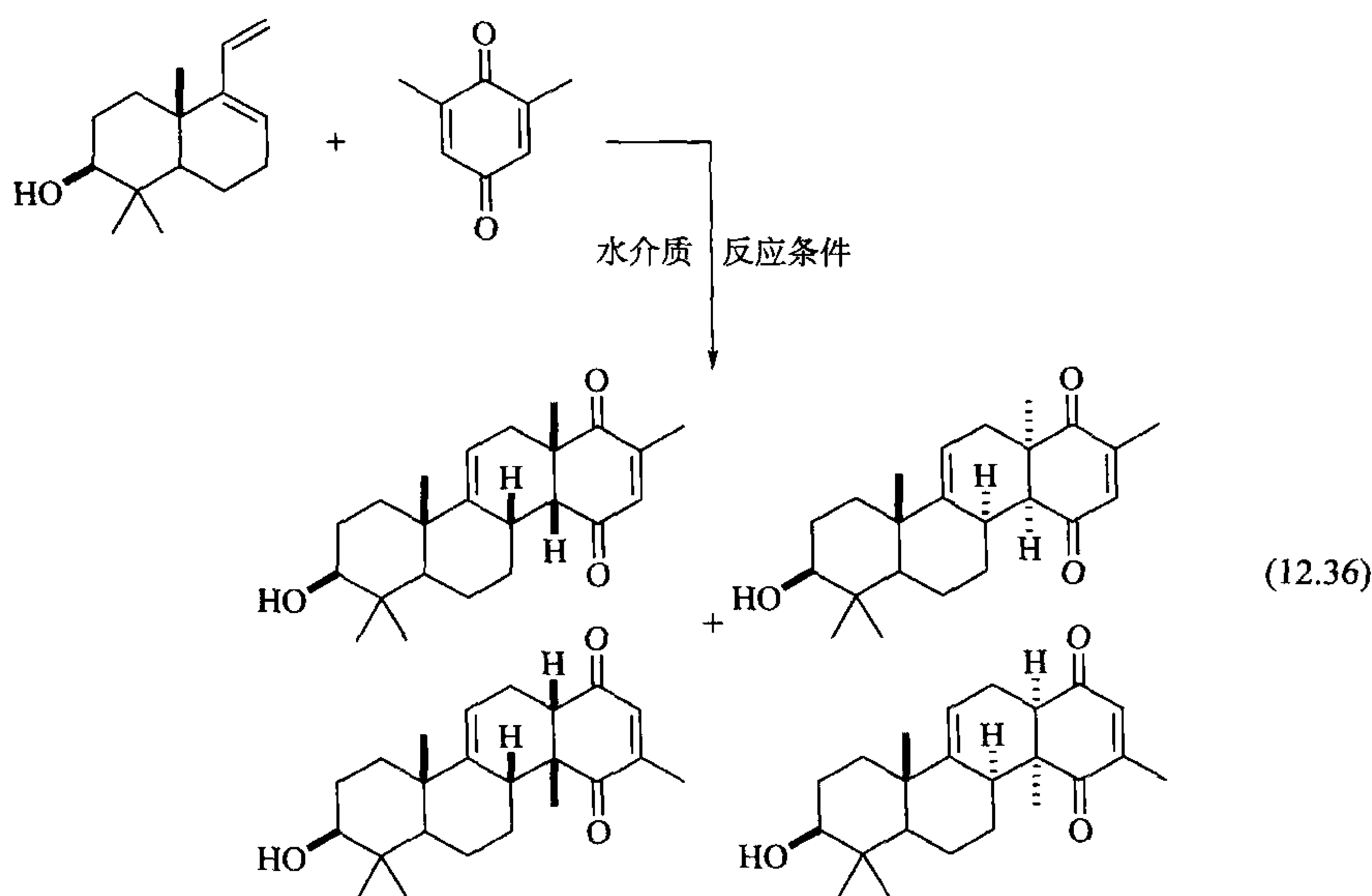
Cativiela 研究了噁唑酮与环戊二烯的水中 Diels-Alder 反应（反应式

12. 35)[96]。虽然反应很慢，(*E*)-5(4*H*)-噁唑酮与环戊二烯的水相反应在室温下需时 6 d，但能以 95%的产率生成相应的螺环噁唑酮。然后，环加成物能很容易地被转化成氨基降冰片烷羧酸。



(12.35)

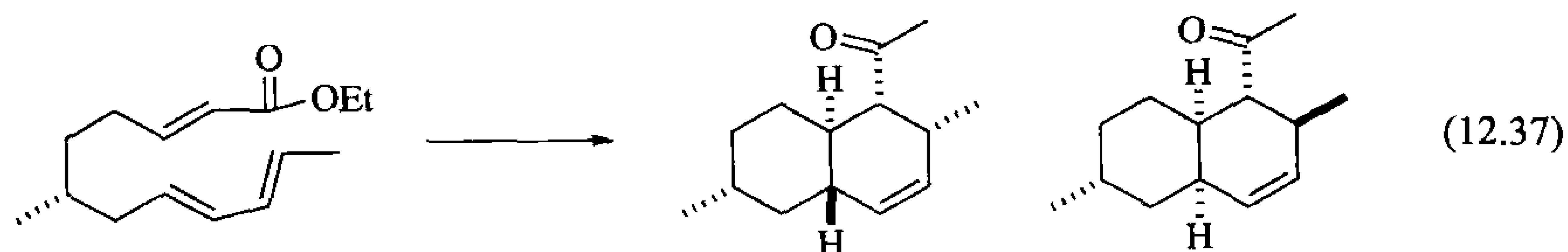
为合成 isoarborinol 和它的 CDE 对映体 fernenol，在制备四环中间体时，若在水介质中采用各种 Lewis 酸催化剂可改变 Diels-Alder 反应的立体化学（反应式 12. 36)[97]。结果表明，疏水效应对提高反应的速度起着重要的作用，同时也能控制产物的分布。醛连胺（aldazine）与 3-亚烯丙基亚肼基丙酸甲酯在过碘酸钠水溶液中反应能得到新型的 2,4-二烷基-1-亚烯丙基氨基-3-甲氧基羰甲基氮杂环丁烷[98]。



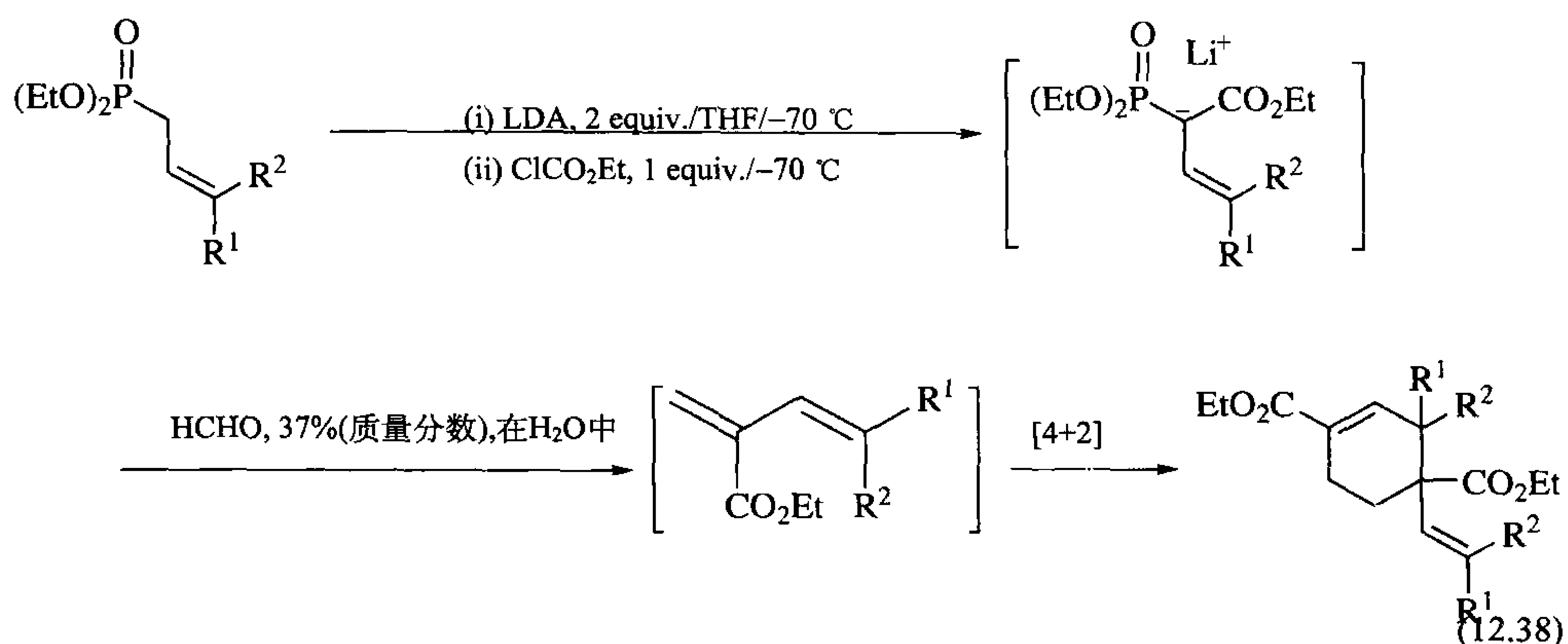
(12.36)

已有报道设想：有金色土曲酶（*Aspergillus terreus MF 4845*）参与，在进行洛伐他丁（Lovastatin）的双环核的多缩酮（polyketide）合成酶组装时，会发生 Diels-Alder 环化反应[99]。相应的模型化合物的体外（vitro）Diels-Alder 环化反应，无论是在加热条件或是 Lewis 酸催化的条件下，每次产生两个同系的非对映异构体（反应式 12. 37)。如所预期，在水介质中 Diels-Alder 反应进行得很快。室温下在氯仿中环化反应的半衰期为 10 d，而在水相，pH 为 5 或 7 时，半

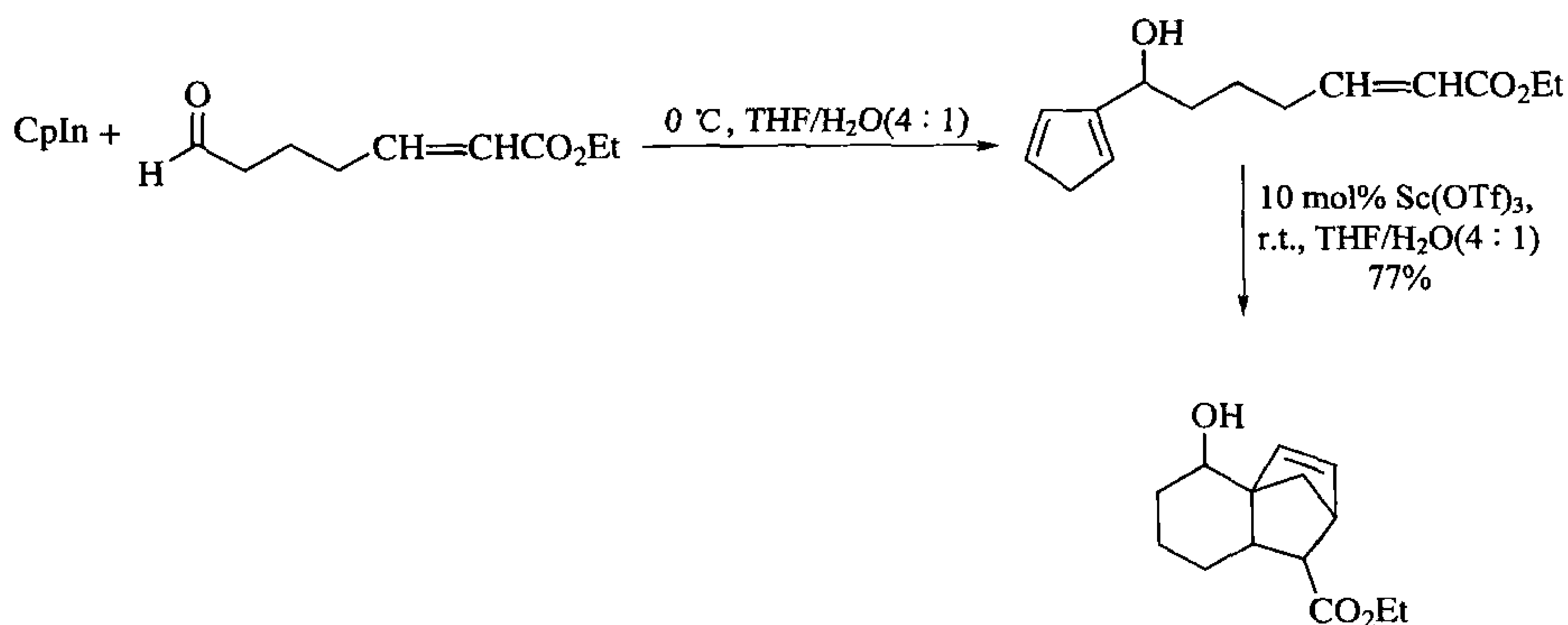
衰期降到 2 d。



从烯丙基膦酸酯、$ClCO_2Et$ 和甲醛水溶液出发可实现 mikanecic 酸的高效一锅合成（反应式 12.38）[100]。总的过程包括：金属化反应-烷氧羰基化反应，Horner-Wadsworth-Enmmons 反应和 Diels-Alder 反应系列地串联结合在一起。

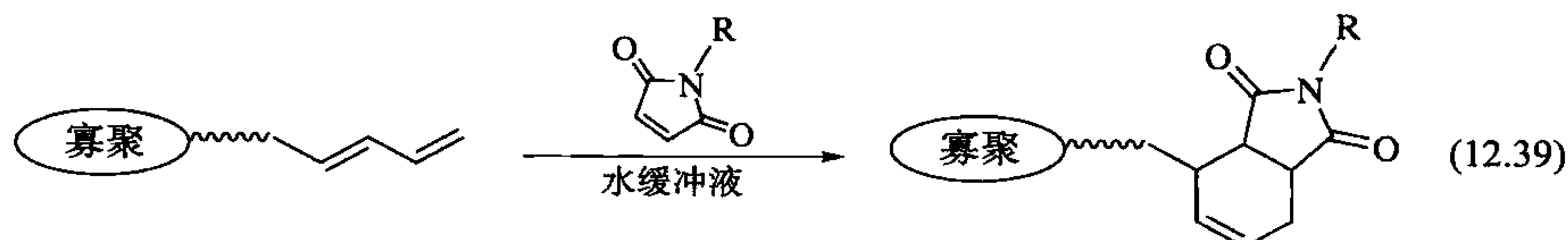


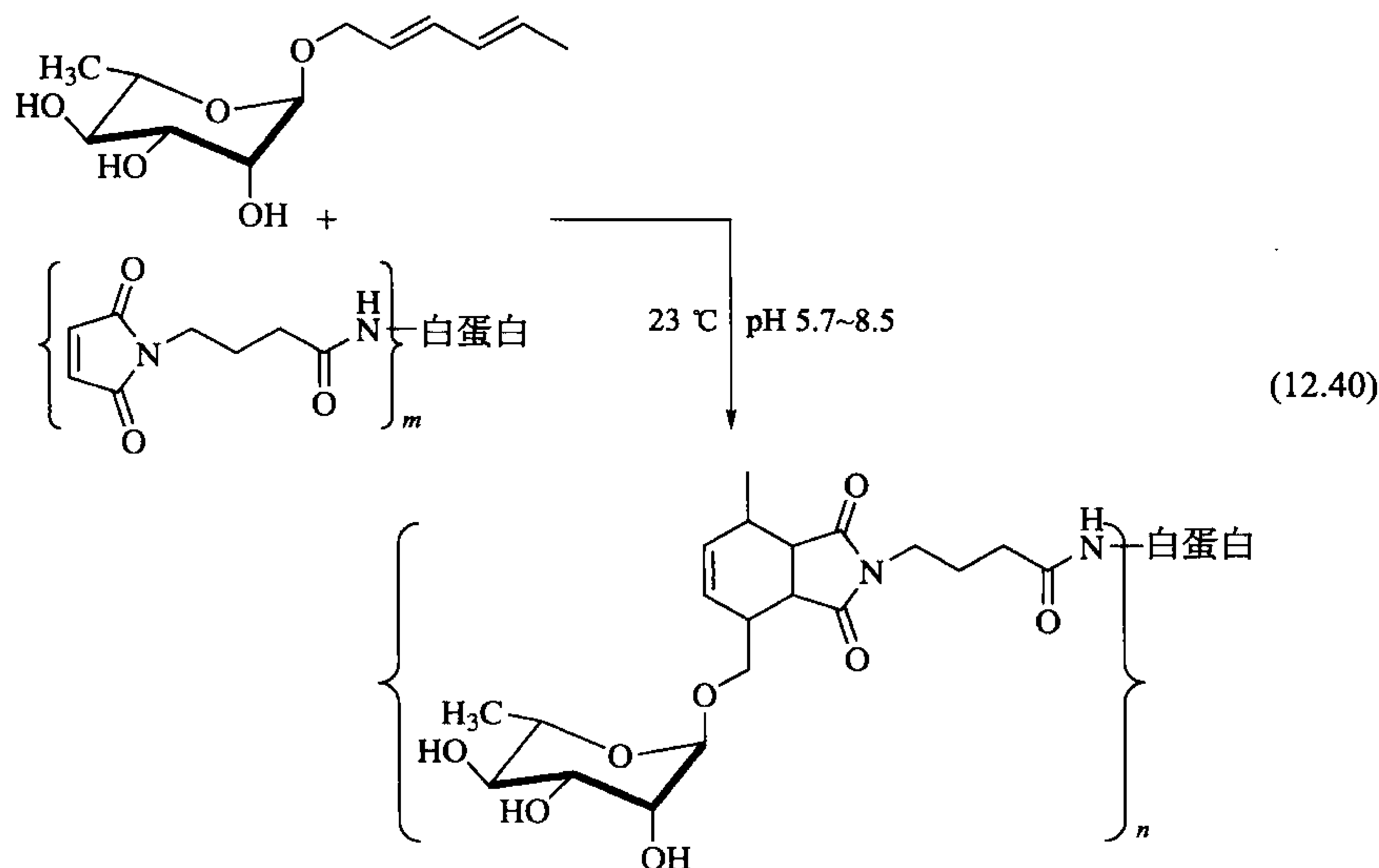
环戊二烯基铟(Ⅰ）与醛或缺电子的烯能有效地在水相反应形成高官能化的环戊二烯（8.4.3 节）[101]。与适当底物反应，然后在同一反应器中进行分子内的 Diels-Alder 反应生成复杂的三环结构，这是在合成上很有效的方法（图示 12.4）。



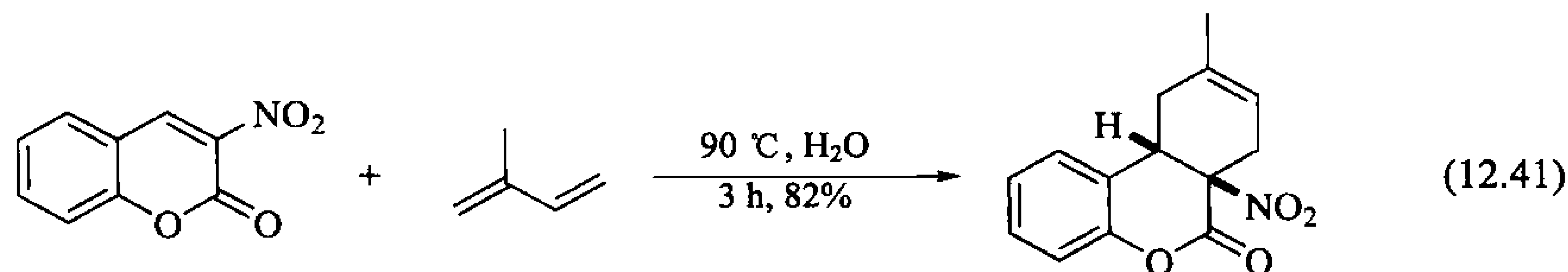
图示 12.4

水相 Diels-Alder 反应也被应用于生物缀合物（bioconjugate）的研究。二烯寡聚核苷与马来酰亚胺亲双烯体的 Diels-Alder 反应被用来制备寡聚核苷缀合物，反应在水相、温和的条件下进行（反应式 12.39）[102]。电子相配的一对连有糖基团的共轭二烯与带有亲双烯体的肽之间的 Diels-Alder 类型环加成反应是在糖和蛋白质间生物缀合过程中形成碳-碳键的首选方法。室温下，在纯水中生成新糖基蛋白质（neoglycoprotein），反应的半衰期约为 2 h（反应式 12.40）[103]。



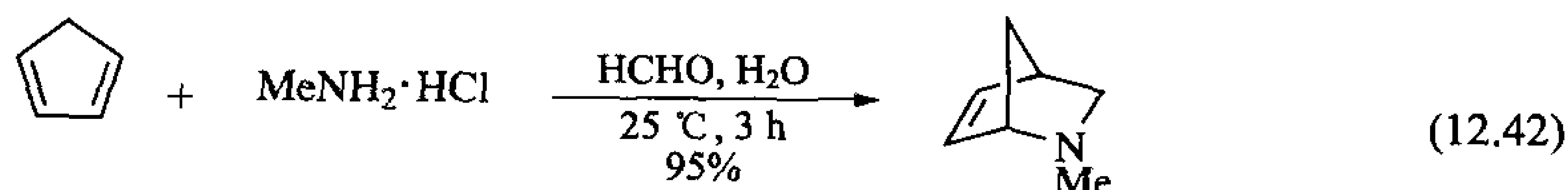


以水相 Diels-Alder 反应为基础，发展了（E)-2-芳基-1-氰基-1-硝基乙烯的一锅合成法[104]以及合成硝基四氢苯并[c]吡喃酮和二氢二苯并[b,d]呋喃的方法[105]。再次发现，相同的反应在水中非均相条件下，比在甲苯和二氯甲烷中进行得更快（反应式 12.41）。



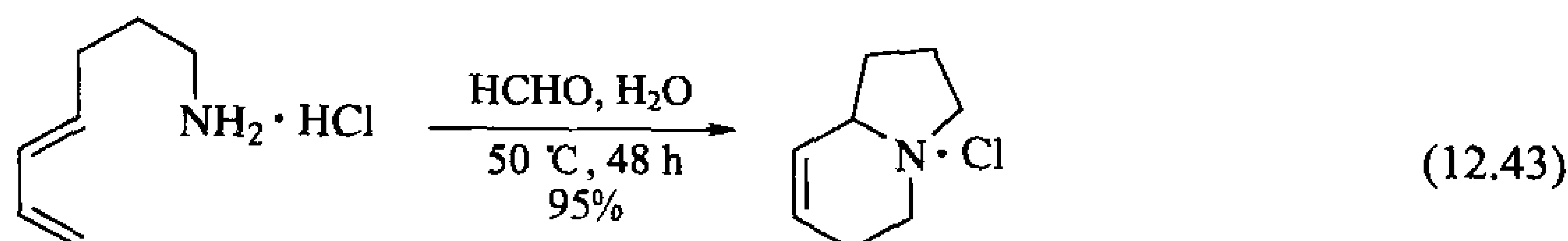
12.2.5 杂 Diels-Alder 反应

为合成杂环化合物，与含氮和氧的亲双烯体进行的 Diels-Alder 反应特别有用。在水介质中进行的这类反应已被广泛研究[106]。1985 年，Grieco 报道了首例与含氮亲双烯体进行的水相杂 Diels-Alder 反应（反应式 12.42）[107]。在类似 Mannich 反应的条件下原位生成简单亚胺盐与二烯在水中反应给出氮杂 Diels-Alder 反应产物。采用醇溶剂使反应速度降低，而用 THF 作共溶剂并不影响反应速度。



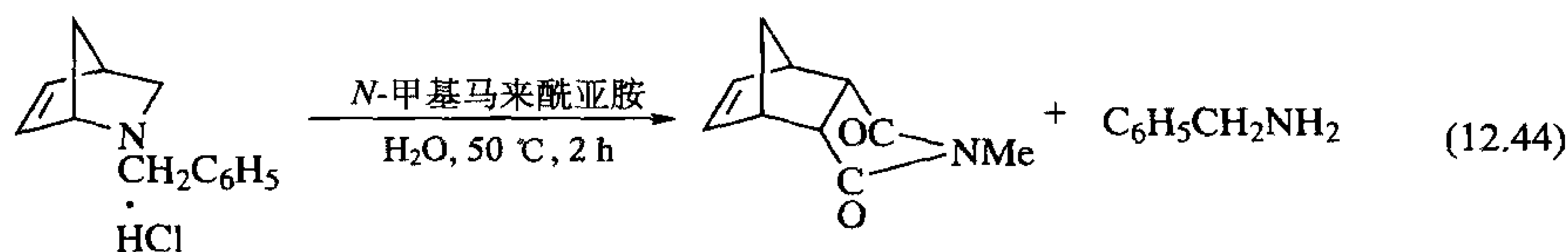
(12.42)

分子内的氮杂 Diels-Alder 反应有可能被广泛应用于合成各种具有桥头氮原子结构的生物碱（反应式 12.43）[108]。



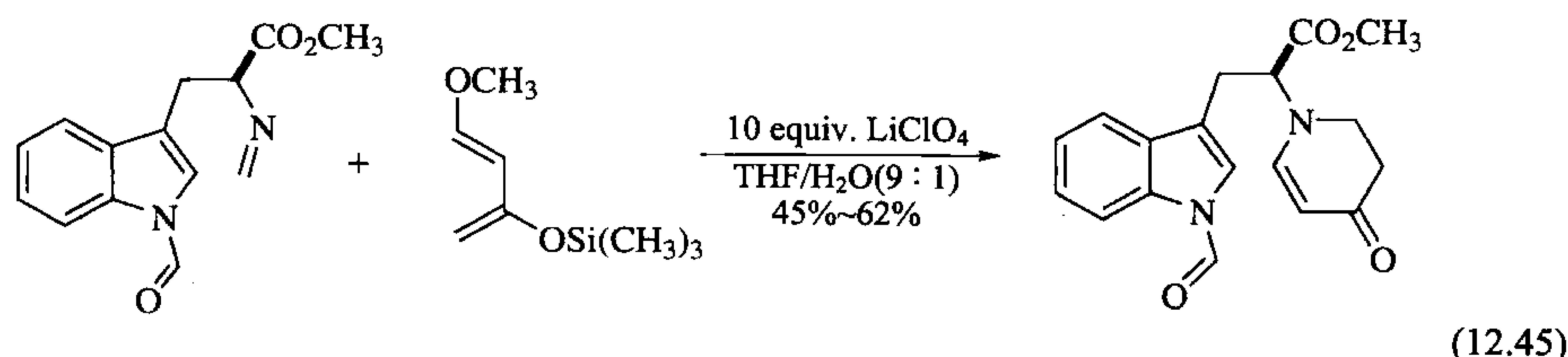
(12.43)

逆氮杂 Diels-Alder 反应也很容易在水中进行[109]。如反应式 12.44 所示，在水中，2-氮杂降冰片烯能进行酸催化的逆 Diels-Alder 离解反应。然后，产生的环戊二烯和亚胺离子衍生物与捕获试剂 *N*-甲基马来酰亚胺反应或被水解成伯胺。在各种有机溶剂，如苯、THF 或乙腈中，在相同的或更强烈的条件下，没有观察到反应发生。这就意味着，水能降低过渡态的能量，从而无论是在正的方向或反的方向都能加速杂 Diels-Alder 反应。通过亚胺离子中间体的还原，这个反应还成为进行二肽和氨基酸衍生物 *N*-甲基化的新方法[110]。



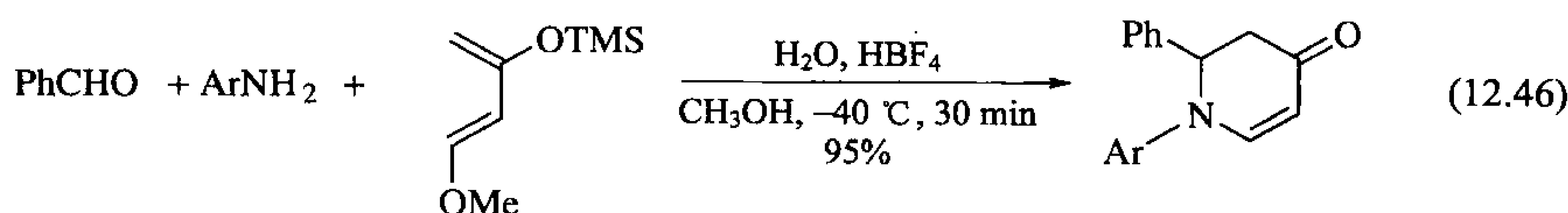
(12.44)

在与环二烯进行的类似的氮杂 Diels-Alder 反应时，Waldmann 采用（*R*)-氨基酸甲酯和（*S*)-氨基酸甲酯和手性胺作手性辅基[111]。这些反应的非对映选择性从良好到优异。开链的二烯也能进行类似的反应。近来，Waldmann 将氮杂 Diels-Alder 反应应用于高官能化的四环吲哚衍生物的不对称合成（反应式 12.45），这对育亨宾类生物碱（yohimbine alkaloid）和利血平（reserpine）类生物碱的合成也很有用[112]。



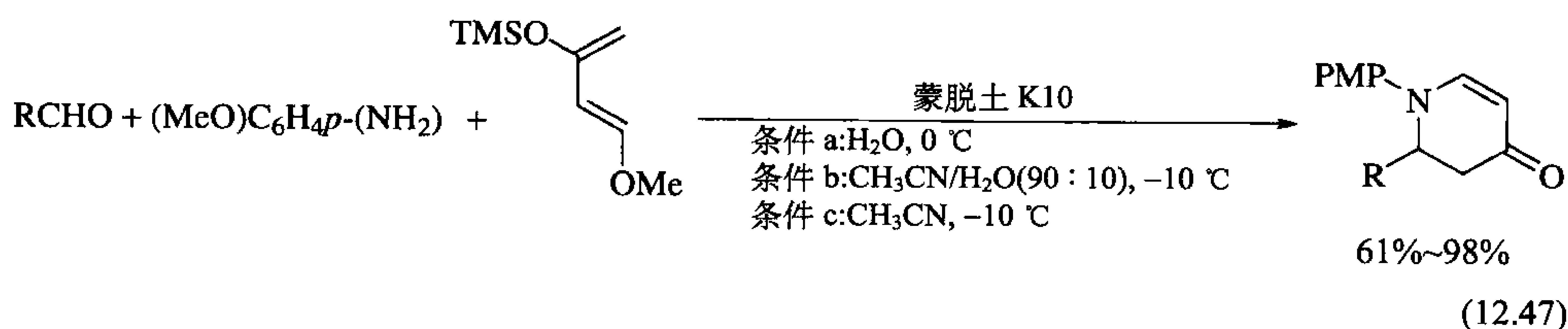
(12.45)

与 Diels-Alder 反应的情况相同，水相氮杂 Diels-Alder 反应也能被各种 Lewis 酸（如三氟甲磺酸镧系元素盐）催化[113]。已开发了三氟甲磺酸镧系元素盐催化的亚胺与双烯或烯烃的亚胺基的 Diels-Alder 反应。在 HBF_4 的作用下，从醛、苯胺和 Danishefsky 双烯出发的三组分氮杂 Diels-Alder 反应在水介质中进行得很顺利，高产率地生成二氢-4-吡啶酮衍生物（反应式 12. 46)[114]。

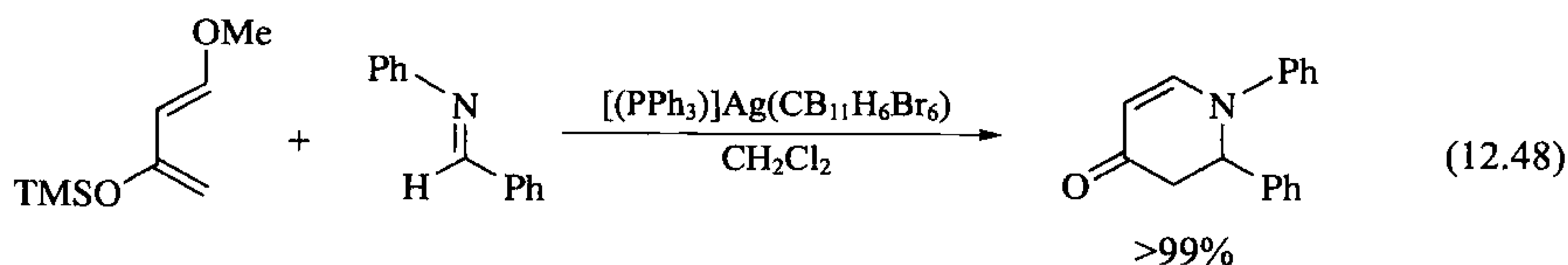


(12.46)

蒙脱土 K10 可催化从脂肪醛和 *p*-甲氧基苯胺原位生成的醛亚胺与 Danishefsky 双烯的氮杂 Diels-Alder 反应，在 H_2O 或 H_2O/CH_3CN 中能顺利进行以优异的产率给出 2-取代 2,3-二氢-4-吡啶酮（反应式 12. 47)[115]。对于 Danishefsky 双烯进行的杂 Diels-Alder 反应，络合物 [$(PPh_3)Ag(CB_{11}H_6Br_6)$] 也是高效和选择性的催化剂（用量 0. 1 mol%），微量的水对反应有明显的影响（反应式 12. 48)[116]。

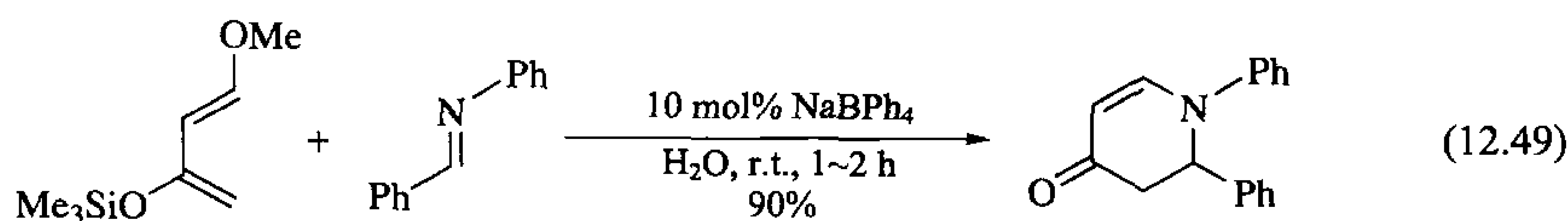


(12.47)

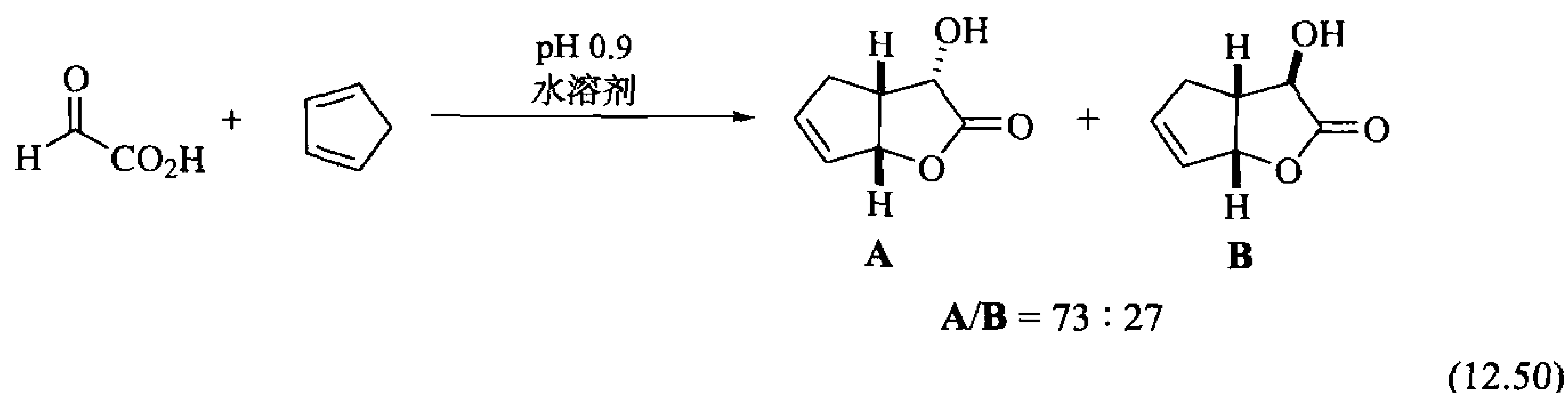


(12.48)

在有催化量的碱式盐，如三氟甲磺酸钠或四苯基硼酸钠时，中性条件下，Danishefsky 双烯与亚胺或醛和胺能顺利进行类似的水中氮杂 Diels-Alder 反应，高产率地给出二氢-4-吡啶酮（反应式 12. 49)[117]。现已发现，抗体也能催化杂 Diels-Alder 反应[118]。

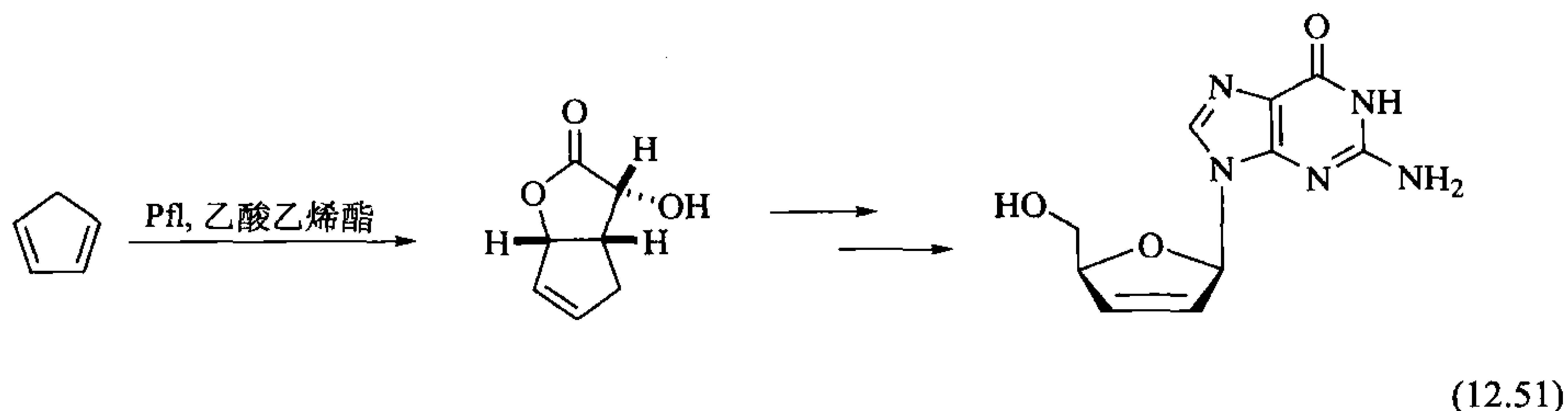


对于含氧亲双烯体的杂 Diels-Alder 反应，环戊二烯或环已二烯与乙醛酸水溶液的反应给出 α-羟基-γ-内酯，其间经过环加成产物的重排反应。Augé[119] 和 Grieco[120] 分别独立地研究了该反应。Augé 指出，以水为溶剂能将廉价的乙醛酸水溶液应用于 Diels-Alder 反应（反应式 12.50）。

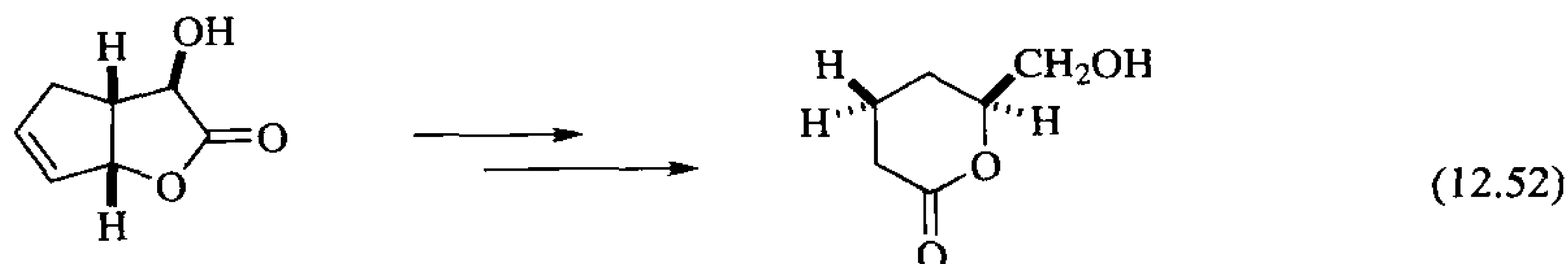


(12.50)

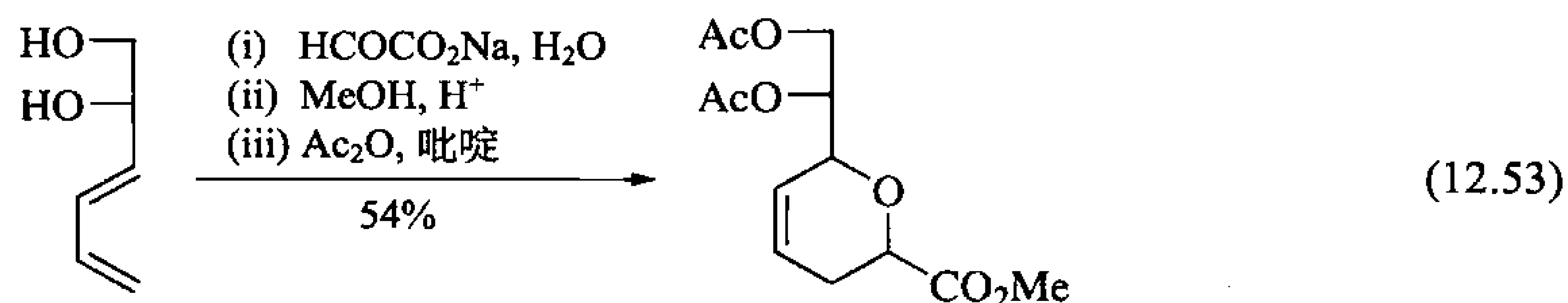
相对于环戊二烯的二聚反应，以水为溶剂能提高杂 Diels-Alder 反应的速度。此外，在低 pH 时反应进行得更快，这意味着，反应能被酸催化。产生的 5,5-并环体系已被应用于合成某些生物活性化合物，包括合成 *anti*-HIV 试剂 (—)-carbovir（反应式 12.51）[121] 和 mevinic acid 的羟基内酯部分（反应式 12.52）[122]。



(12.51)

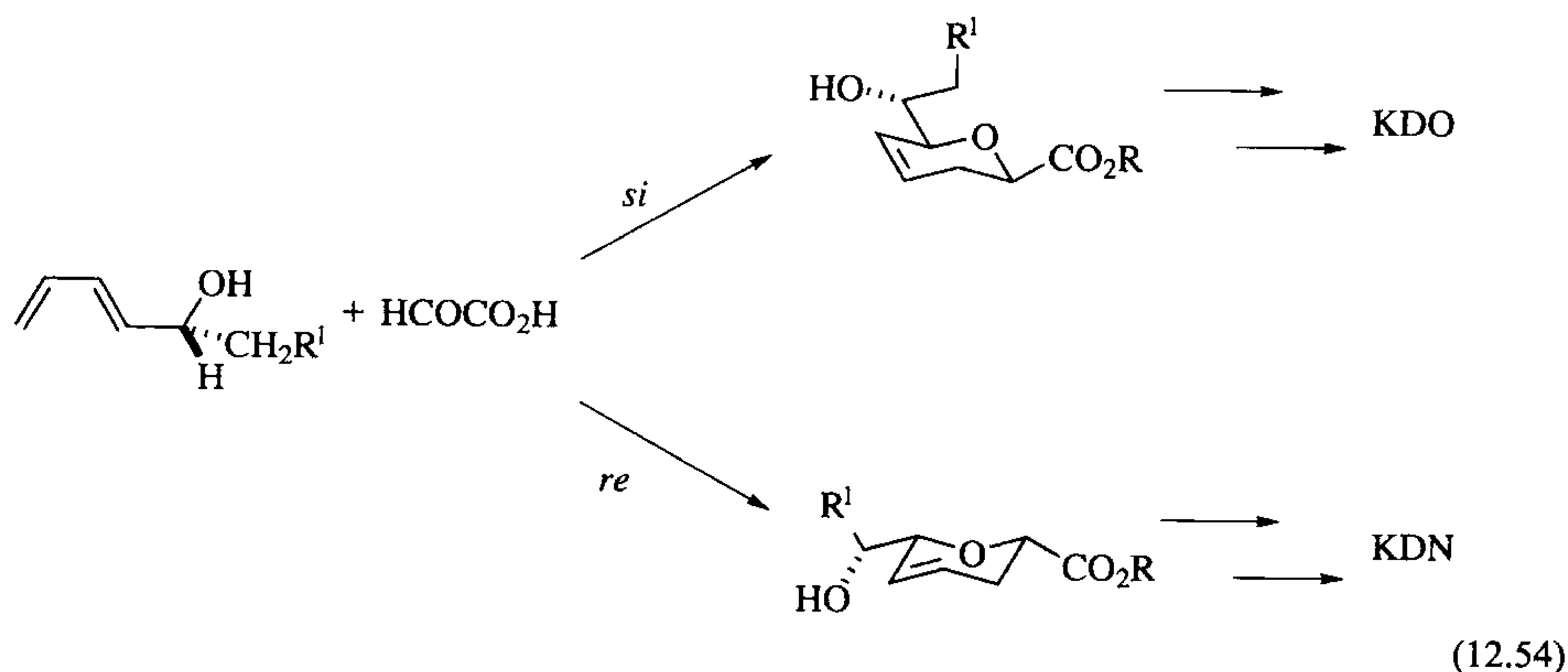


非环二烯与乙醛酸的氧杂 Diels-Alder 反应给出二氢吡喃衍生物（反应式 12.53）。Lubineau 等报道氧杂 Diels-Alder 反应成功地应用于合成唾液酸，3-脱氧-D-甘露糖-2-辛酮糖酸（KDO）和 3-脱氧-D-甘油-D-半乳糖-壬酮糖酸（KDN）[123]。



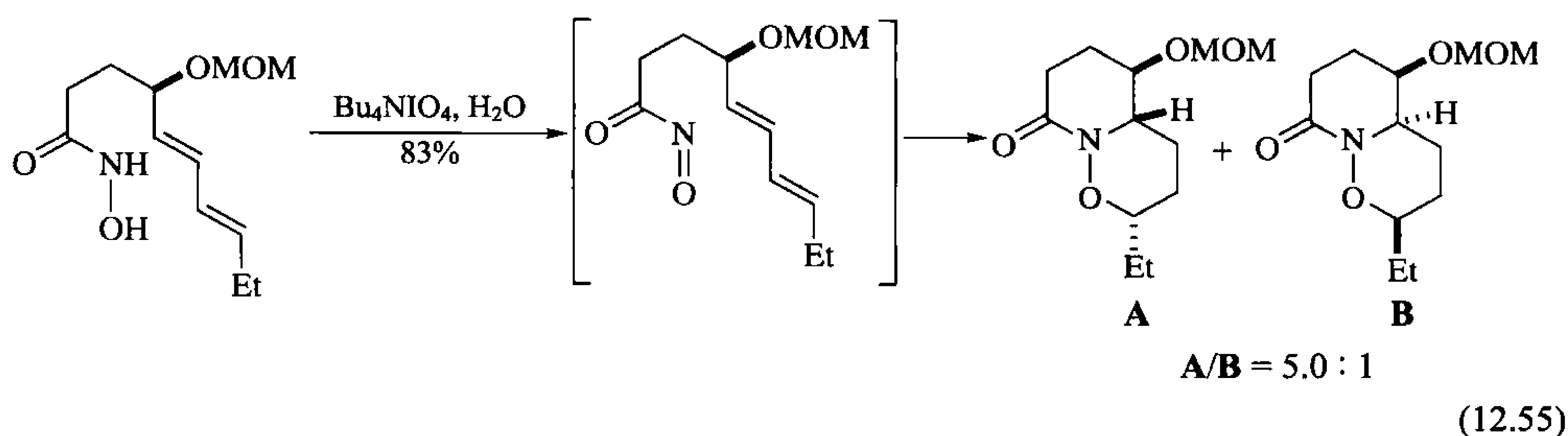
(12.53)

如反应式 12.54 所示，以乙醛酸为亲双烯体，如果在双烯的 *si* 面进攻，将得到 KDO 的骨架；而在 *re* 面上进攻，则得到 KDN 的骨架。采用水相 Diels-Alder 反应作为关键步骤可制备海藻糖（trehalose）的 C-二糖同系物[124]。



(12.54)

杂 Diels-Alder 反应也可采用反应中心都是杂原子的亲双烯体。Kobayashi 报道，从前体异羟肟酸的高碘酸氧化反应原位生成手性酰基亚硝基化合物经历分子内的杂 Diels-Alder 环加成反应，在水介质中进行比在非水条件下，反应的 *trans*-选择性有明显的增加（反应式 12.55）[125]。该反应很容易被应用于（—）-pumiliotoxin C 的全合成（图 12.5）[126]。



(12.55)

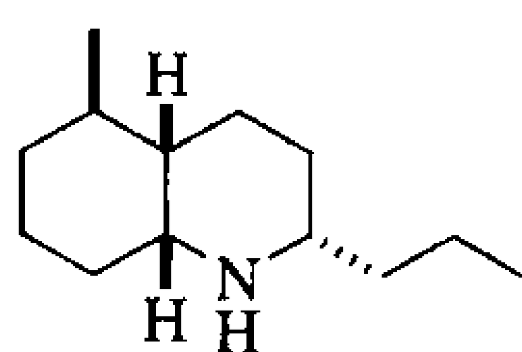
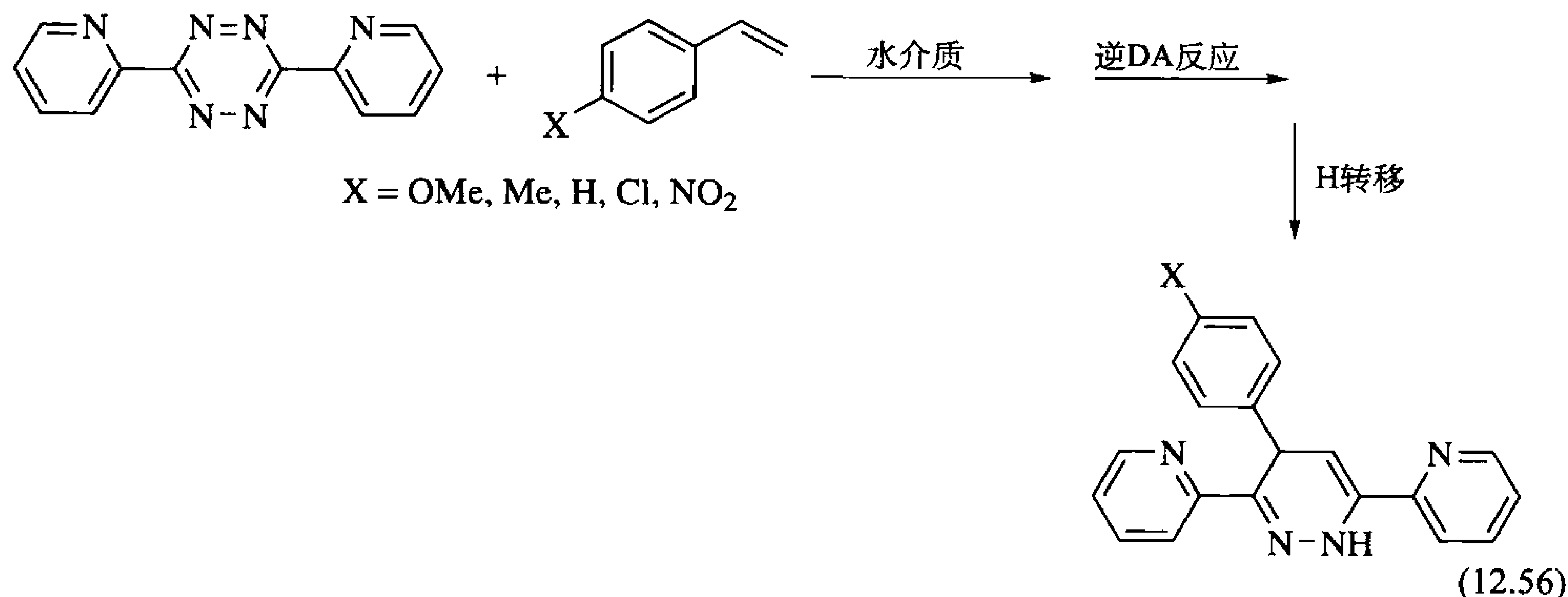


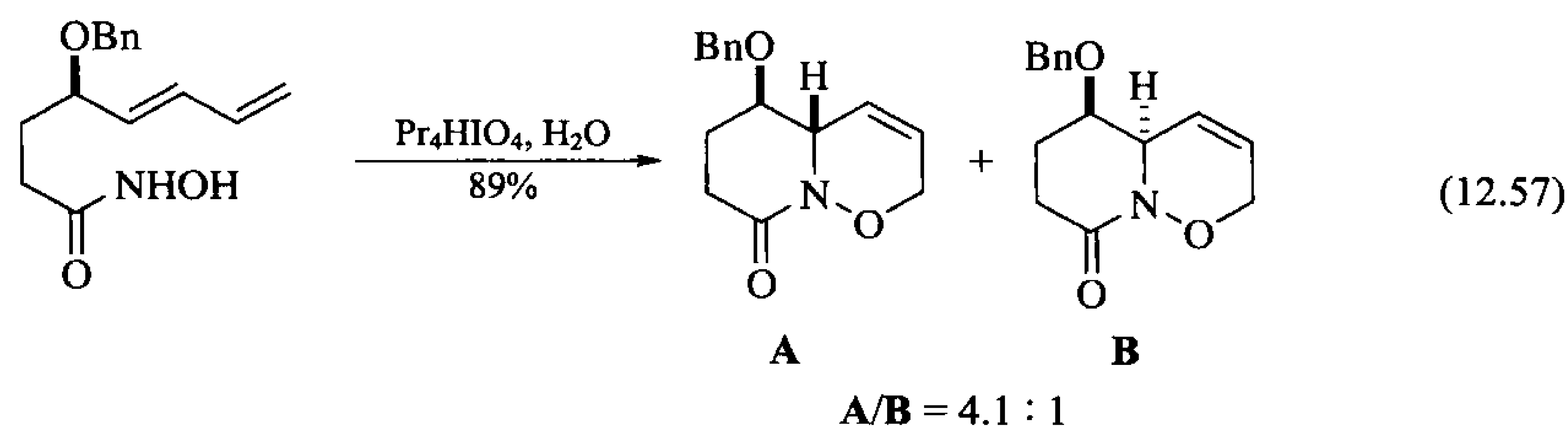
图 12.5　(—)-pumiliotoxin C

杂 Diels-Alder 反应也能采用含杂原子的双烯。Engberts 研究了取代苯乙烯与二(2-吡啶基)-1,2,4,5-四唑的环加成反应（反应式 12.56）[127]。研究结果再次表明，在富水介质中反应速度有极大的增加。

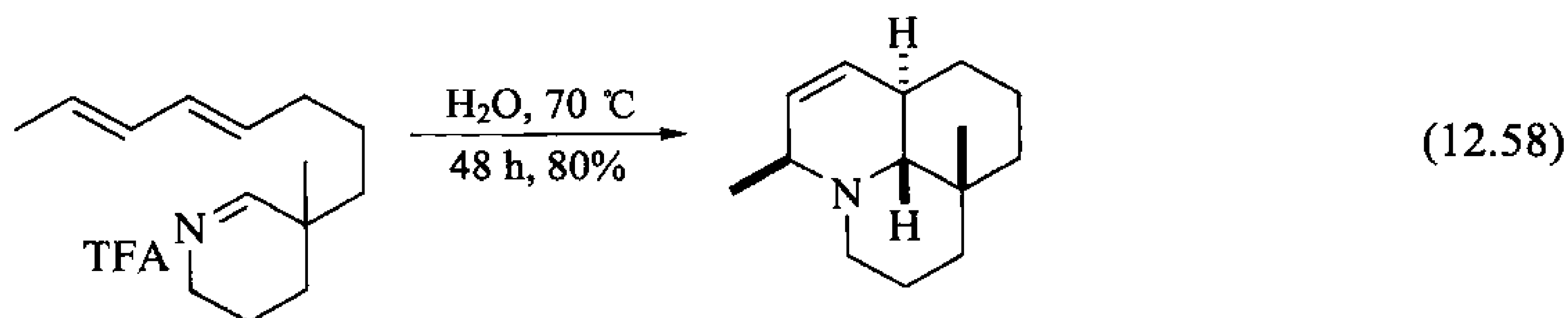
动力学研究表明，杂 Diels-Alder 反应动力学的溶剂效应和在水溶剂中的同 Diels-Alder 反应非常相似。



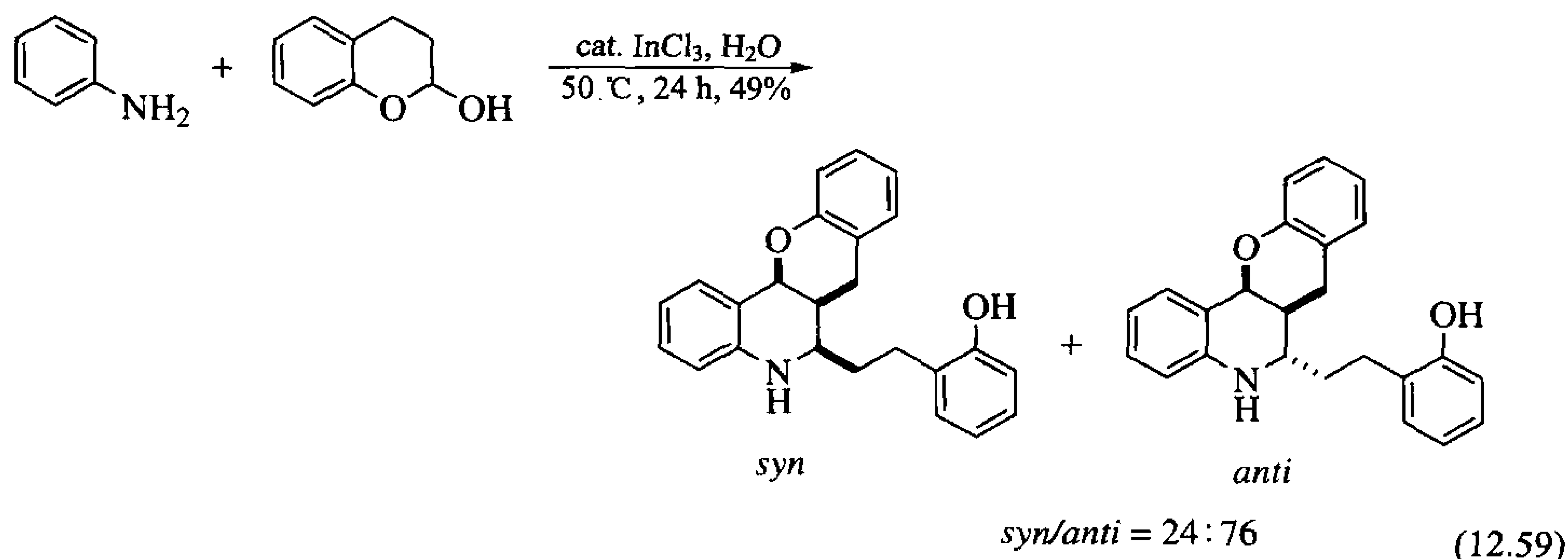
现已开发了以非碳水化合物为基础的对映选择性合成（—)-豆叶苦马豆碱（swainsonine）的新方法，其中关键的步骤是酰基亚硝基二烯的水相分子内不对称杂 Diels-Alder 反应（反应式 12.57）[128]。相对于在传统的非水条件下的反应，在水相条件下，反应的 *trans*-立体选择性有明显的增加。



Grieco 研究了亚胺离子在极性介质，如在 5.0 mol/L 高氯酸锂-乙醚中以及在水中[129]的分子内 Diels-Alder 反应以形成数个碳环的组合。他们指出，水作为溶剂可得到三环胺，反应有优异的立体控制，良好到优异的产率（反应式 12.58）。

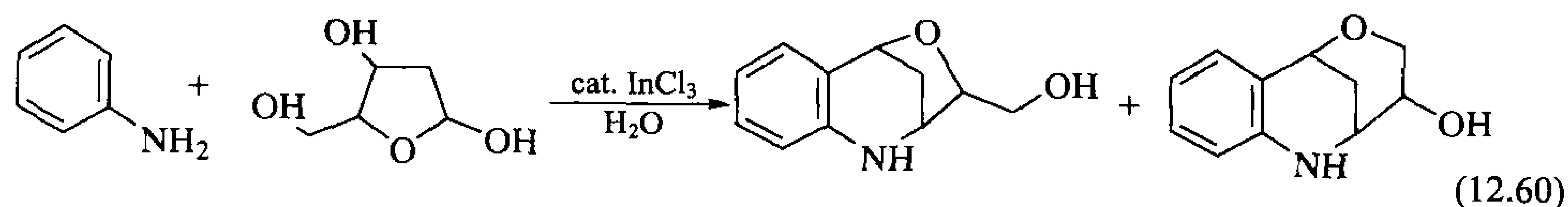


Li 曾报道，苯胺与 2,3-二氢呋喃或二氢吡喃在水中反应，采用催化量的 Lewis 酸，如三氯化铟，经过原位杂 Diels-Alder 反应得到各种四氢喹啉的衍生物[130]。另外，在水中采用催化量的三氯化铟，从苯胺和 2-羟基四氢呋喃或 2-羟基四氢吡喃出发也能合成类似的化合物（反应式 12.59）[131]。



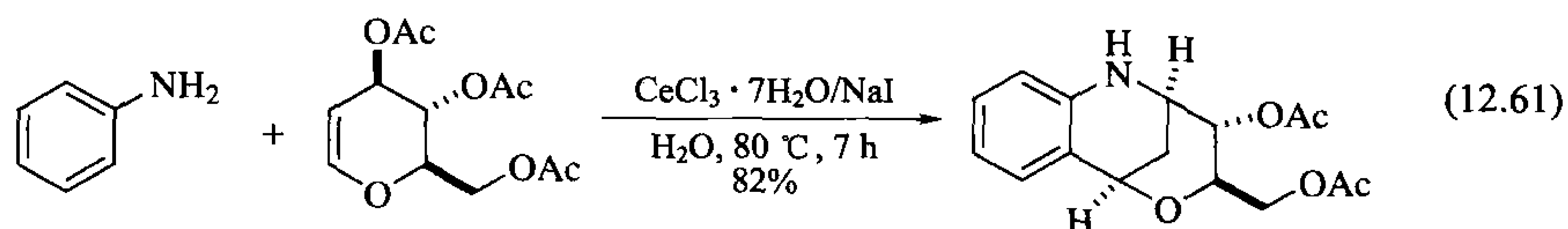
(12.59)

一个值得注意的实验结果是，$InCl_3$ 催化的 2-羟基环醚同系物 2-脱氧-D-呋喃糖与苯胺在水中的反应能给出新型的三环四氢喹啉化合物（反应式 12.60）。若以可回收的阳离子交换树脂代替三氯化铟也能催化该反应[132]。采用化学计量的金属铟，硝基芳烃与 2,3-二氢呋喃的多米诺反应生成同样的产物[133]。



(12.60)

Yadav 等扩展了取代苯胺与 3,4,6-三-*O*-酰基-D-己烯糖的反应得到四氢喹啉结构单元[134]。多数的反应产率在 80%左右，具有优异的非对映选择性，反应在水中进行（反应式 12.61）。主要的缺点是，$CeCl_3$ 和 NaI 都需要化学计量的用量。

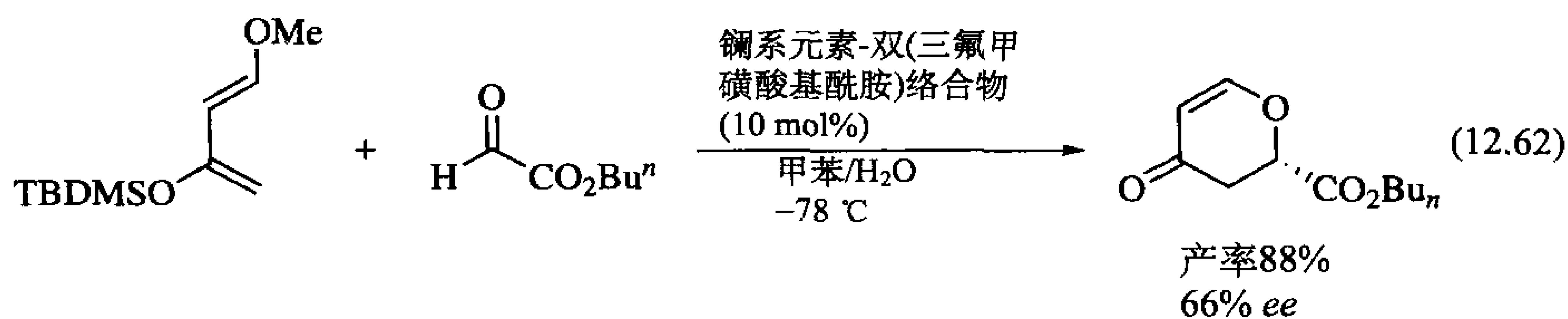


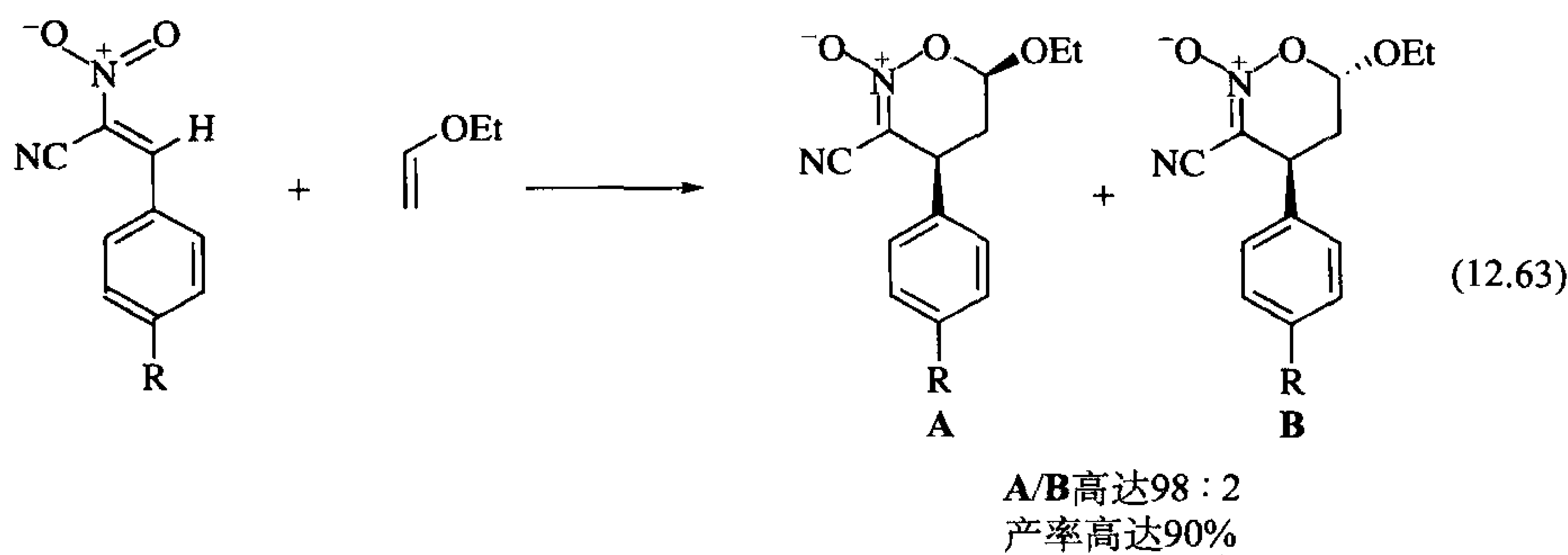
(12.61)

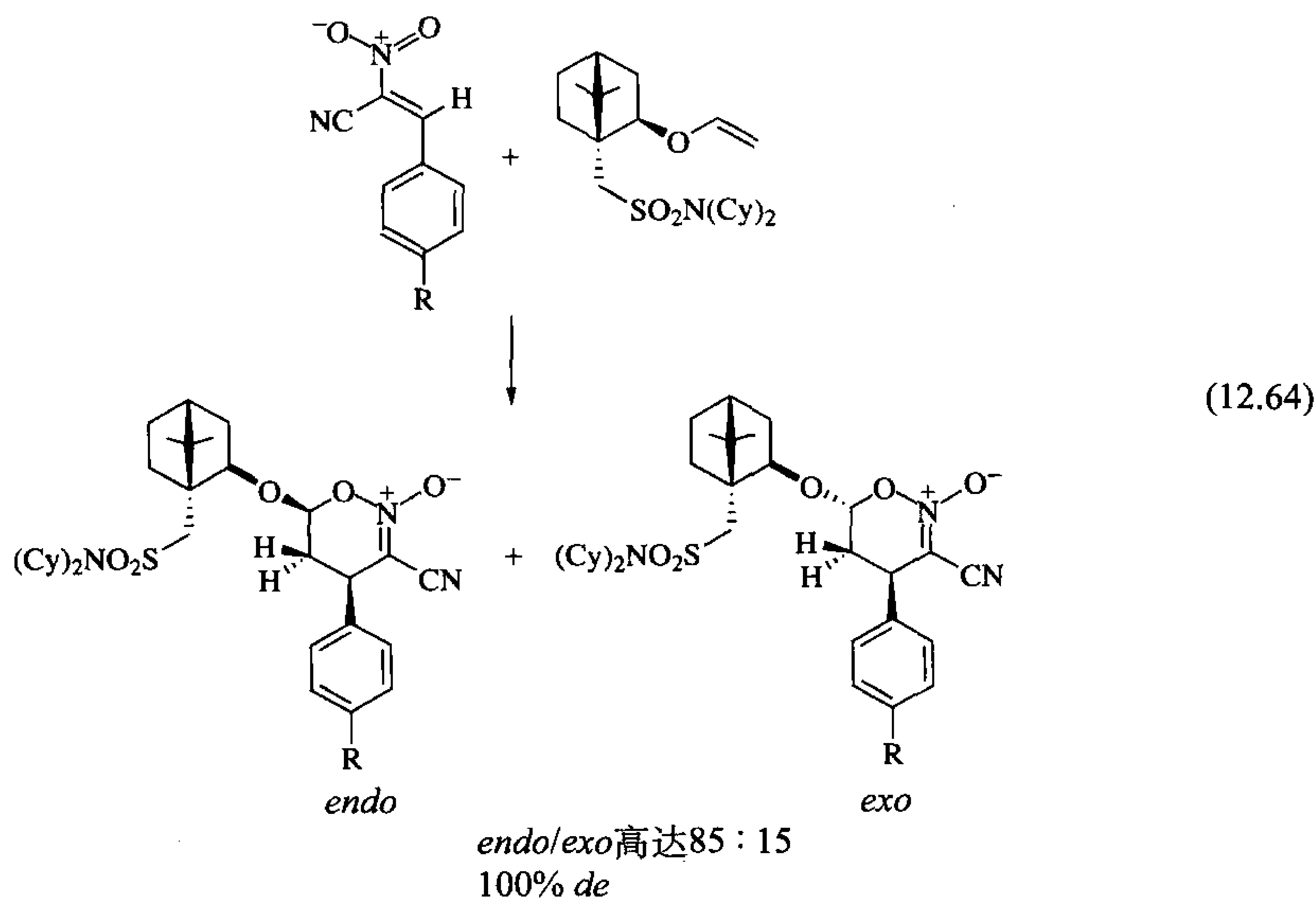
12.2.6 不对称杂 Diels-Alder 反应

少量水的存在对某些不对称杂 Diels-Alder 反应很有利。Danishefsky 双烯进行的不对称杂 Diels-Alder 反应能被手性镧系元素——双(三氟甲磺酸基酰胺)络合物催化，研究结果显示，水作为添加剂对化学产率和对映选择性的增加都有明显的作用（反应式 12.62）[135]。为得到光活性的产物，在杂 Diels-Alder 反应中也可采用手性辅助基团[136]。Fringuelli 等实现了（*E*)-2-芳基-1-氰基-1-硝基烯烃与非手性的和对映体纯的乙烯基醚在水中的反应（反应式 12.63)。此外，采用(—)-*N*,*N*-二环己基-(1S)-异冰片-10-磺酰胺为手性辅基也能观察到不对称的环

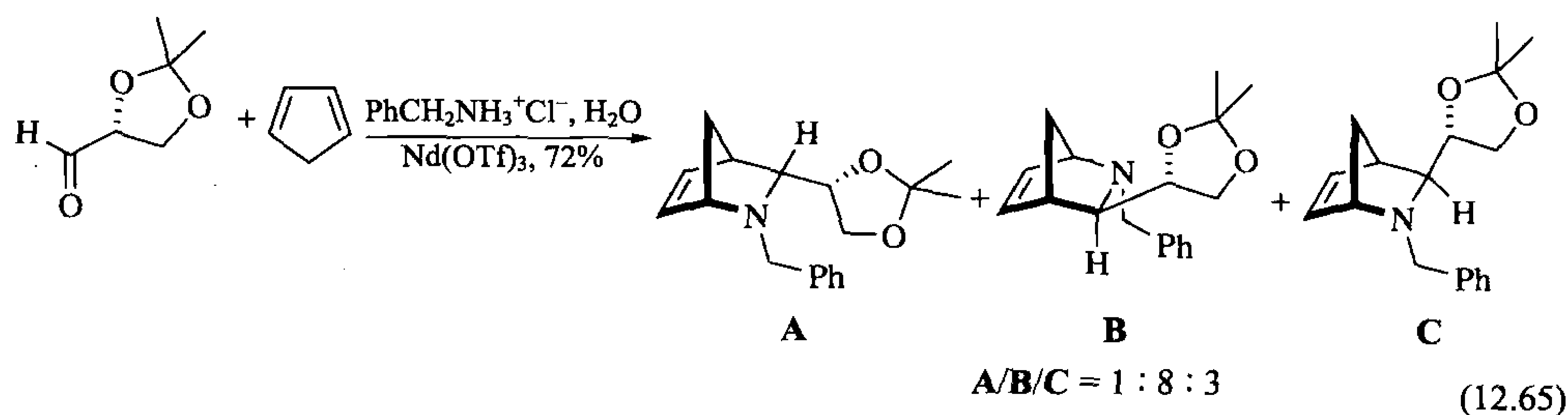
加成反应（反应式 12.64）。







三氟甲磺酸镧系元素盐能促进从碳水化合物制备的醛与苄胺盐酸盐和环戊二烯的水相氮杂 Diels-Alder 反应（反应式 12.65）[137]。含氮的杂环产物能进一步转化为氮杂糖，这是潜在的糖加工酶（glycoprocessing enzyme）的抑制剂。

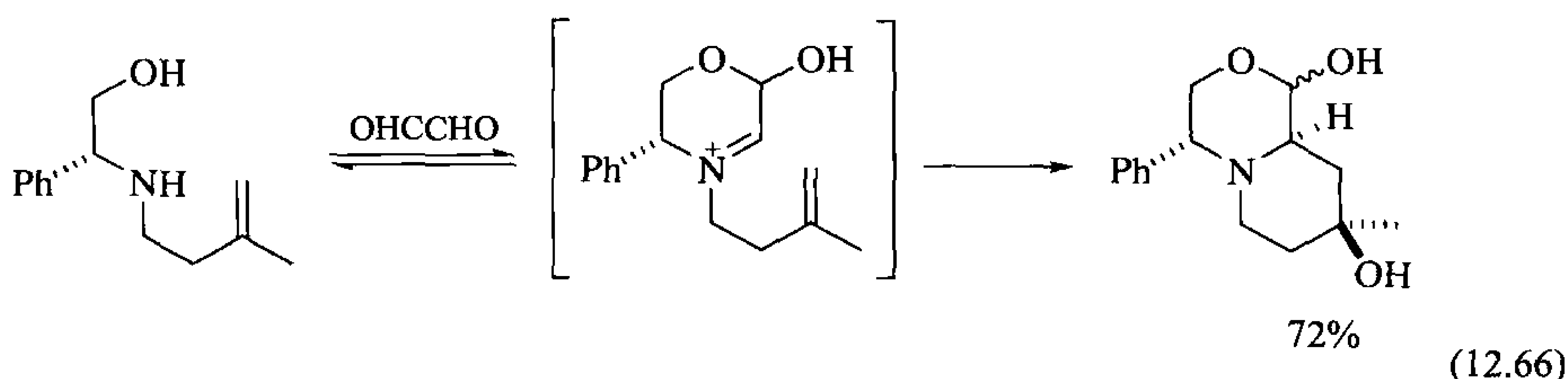


(12.65)

12.2.7　其他环化反应

12.2.7.1　Alder-烯反应

烯-亚胺离子一锅环化反应在水/THF 混合溶剂中能顺利进行（反应式 12.66)[138]。烯-亚胺离子反应底物的活性极大地依赖于乙烯基双键的取代模式。这个方法被应用于生成同手性（homochiral）哌啶酸衍生物。

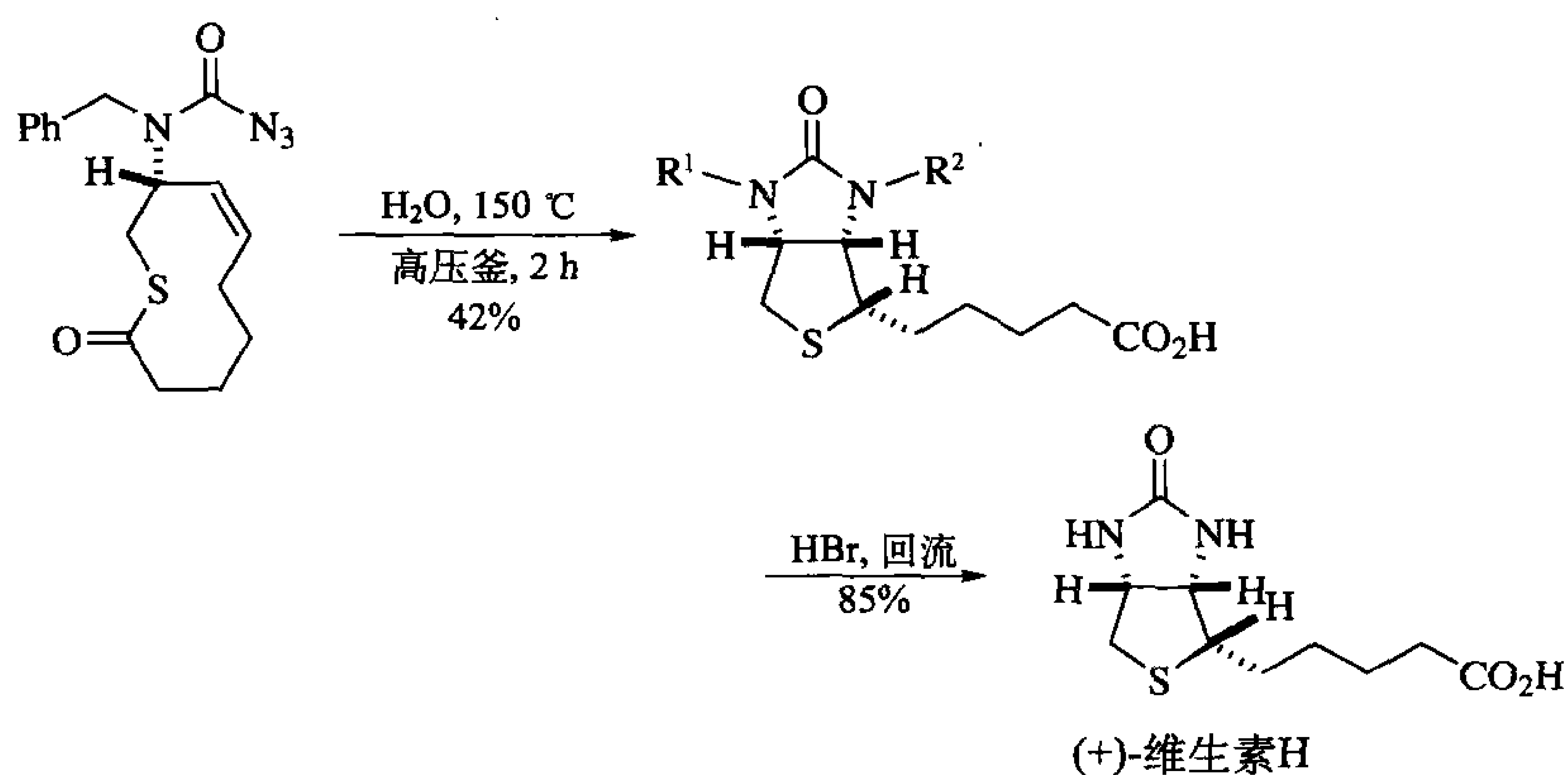


(12.66)

12.2.7.2　1,3-偶极环加成反应

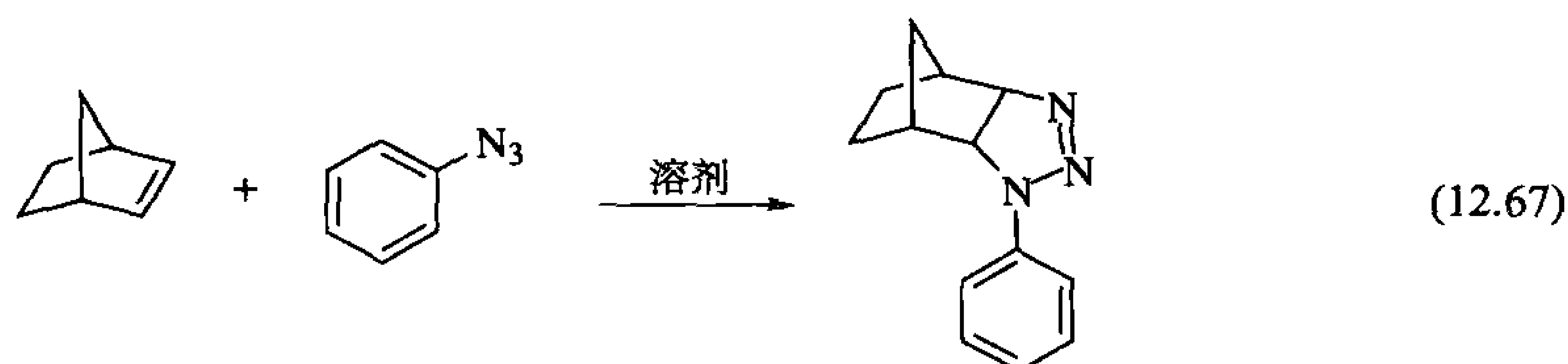
氧化腈与亲偶极试剂的 1,3-偶极环加成反应给出结构上非常重要的杂环化合物。如 Lee 所指出的[139]，反应能在水/有机两相体系中进行，此时，氧化腈底物能从肟或腙原位产生。该方法为制备一系列杂环产物提供了一个简易的一锅合成的途径。预先生成的芳香腈 *N*-氧化物与烷基双取代苯醌在水/乙醇中反应给出 1,3-偶极环加成产物[140]。已研究了溶剂的极性对反应速度的影响。极性较大的溶剂与极性较小的溶剂比较，一般反应较慢，而用水作溶剂会增加反应活性。氧化腈的反应也能被 baker 酵母[141]和 β-环糊精[142]催化。从 *N*-甲基甘氨酸甲酯和甲醛产生的甲亚胺叶立德与活化的烯烃反应生成相应的偶极反应产物[143]。De Clercq 报道，叠氮衍生物的水中 1,3-偶极环加成反应在合成（+)-维生素 H（biotin）中得到完美的应用（图示 12.5)[144]。加热叠氮化合物能直接形成（+)-维生素 H 和它的苄基化衍生物的混合物。使用水作亲核试剂是必需的，通过甜菜碱（betaine）的稳定作用能加速环化反应。

在水溶液中，已研究了苯基叠氮化合物与降冰片烯的 1,3-偶极环加成的反



图示 12.5

应动力学（反应式 12.67）[145]。如表 12.1 所示，当在有机溶剂中进行时，反应显示出非常小的溶剂效应，而在高比例的水介质中能观察到明显的加速作用。



(12.67)

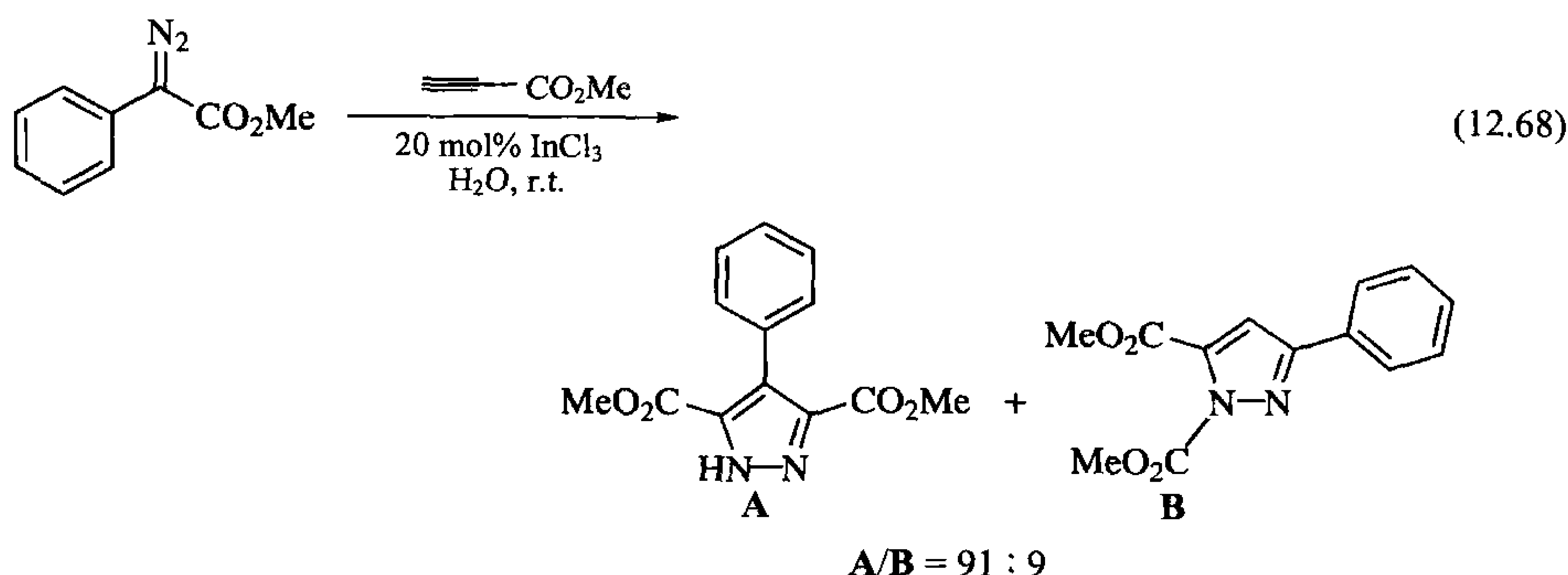
表 12.1　环加成的二级反应常数

溶剂	$10^5 \times k_2$/（$L \cdot mol^{-1} \cdot s^{-1}$）
n-已烷	4.7
乙醇	7.4
2-丙醇	8.2
DMSO	17.5
H_2O/EtOH（4∶1）	37.0
H_2O/2-PrOH（92∶8）	83.0
H_2O/NCP（99∶1）	250.0

注：NCP＝1-环已基-2-哌啶酮。

借助 $InCl_3$ 催化的环加成反应实现了水中重氮羰基化合物与炔烃的分子间 1,3-偶极加成反应。现已发现，反应是按 1,3-偶极环加成-氢（烷基或芳基）转移的多米诺模式进行的（反应式 12.68）[146]。该反应可应用于各种 α-偶氮羰

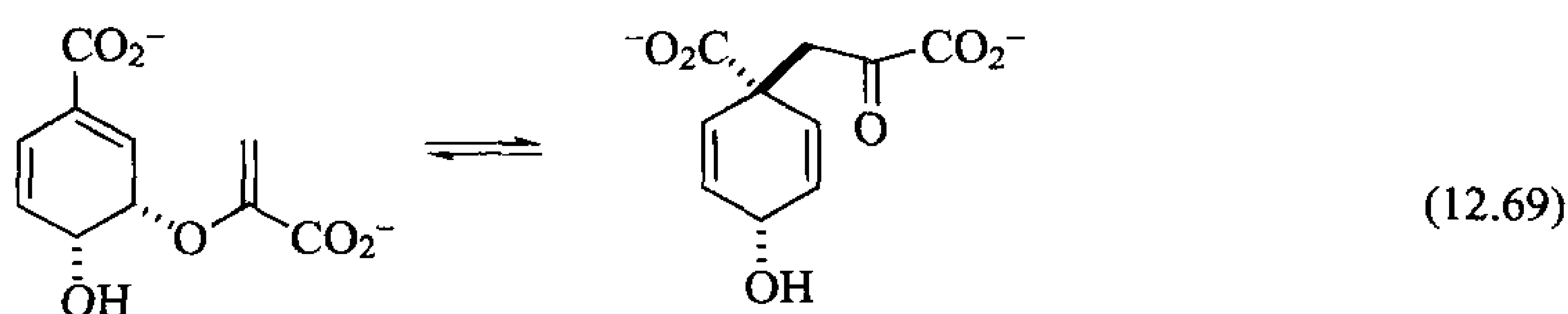
基化合物和邻位带有羰基的炔烃化合物，获得成功的原因是降低了反应的HOMO-LUMO。



12.3 σ-重排

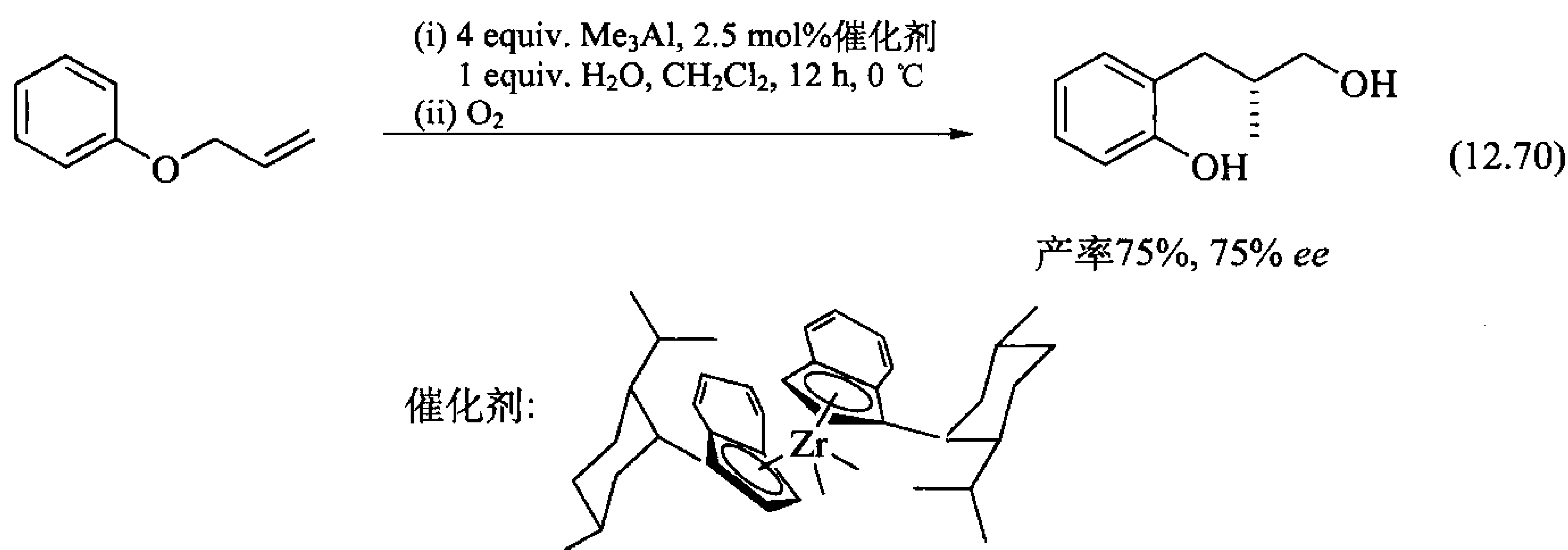
12.3.1 Claisen 重排反应

已有报道，分支酸变位酶（chorisnate mutase）能加速分支酸（chorissmic acid）的 Claisen 重排反应[147]。但是多年来，加速的原因一直令人困扰，成为促使化学家和生物化学家研究的问题。现已了解到，极性溶剂能提高 Claisen 重排反应的速度[148]。溶剂加速 Claisen 重排反应的顺序是从非极性溶剂到水溶剂[149]。例如，分支酸及其相关的化合物在水中的重排反应比在甲醇中快 100 倍（反应式 12.69）[150]。

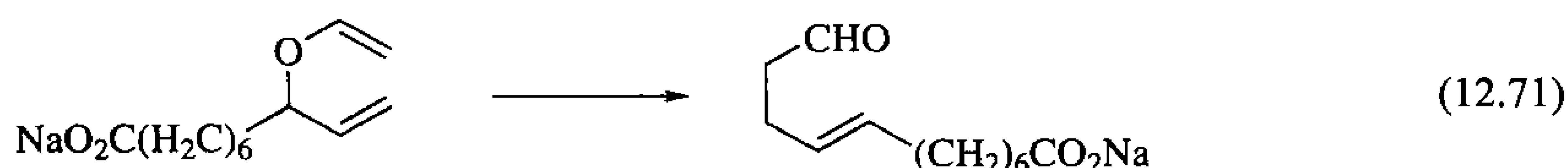


由于 Claisen 重排反应和 Diels-Alder 反应的情况相同，其 $\Delta V^{\neq}$（活化体积差）是负值，按照同样的效应，预期 Claisen 重排反应也能被水加速[151,152]。

有三烷基铝和水或铝氧烷（aluminoxane）存在时，烯丙基芳基醚经历加速的 Claisen 重排和[1,3]重排反应。加入化学计量的水既能加速三甲基铝参与的芳香 Claisen 重排反应，也能加速手性二茂锆催化的端基烯烃的不对称碳铝化反应。这两个反应以串联的模式发生，在中间体（三烷基铝）被氧化淬灭后，选择性地形成两个新的 C—C 键和一个 C—O 键（反应式 12.70）[153]。抗体也能催化 Claisen 重排[154]和氧杂-Cope 重排反应[155]。

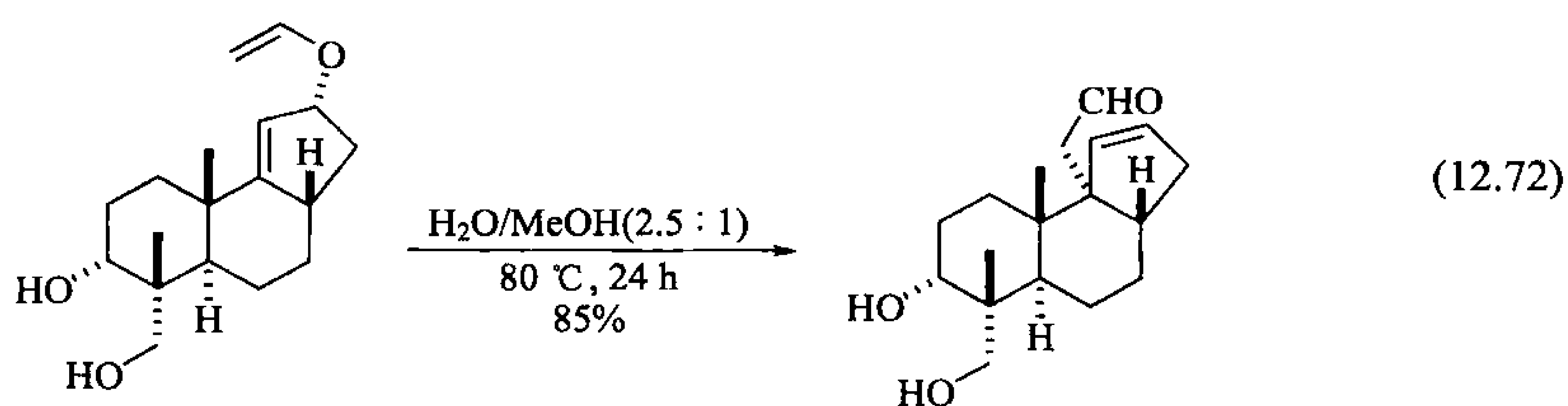


Grieco 观察到水中发生的单一且简便的烯丙基乙烯基醚[3,3]-σ-重排反应，给出产物醛（反应式 12.71）。



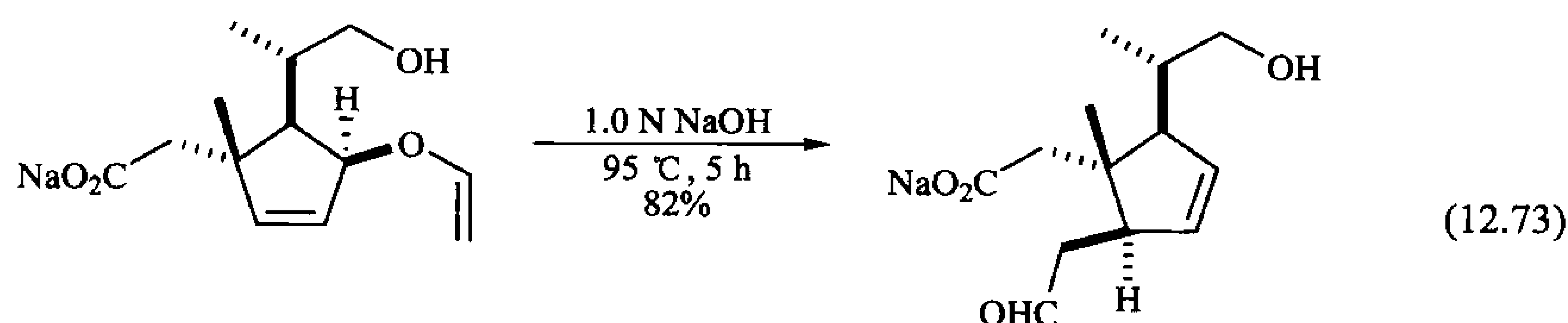
同样，相应的甲酯也能进行单一的重排反应。研究了在 60 ℃下，溶剂极性对烯丙基乙烯基醚反应速度的影响，选择的溶剂体系从纯甲醇到水[156]。水中烯丙基乙烯基醚反应的一级速度常数是 $18\times10^{-5}\ s^{-1}$，而在纯甲醇中为 $0.79\times10^{-5}\ s^{-1}$。

对于许多其他底物的反应，也已证实了水作为溶剂对 Claisen 重排的加速作用。这些研究表明，该方法在有机合成方面可能有潜在的应用。如反应式 12.72 所示，未保护的乙烯基醚与 1 当量的氢氧化钠在水/甲醇（2.5∶1）溶剂中进行重排反应给出 85%产率的醛[157]。

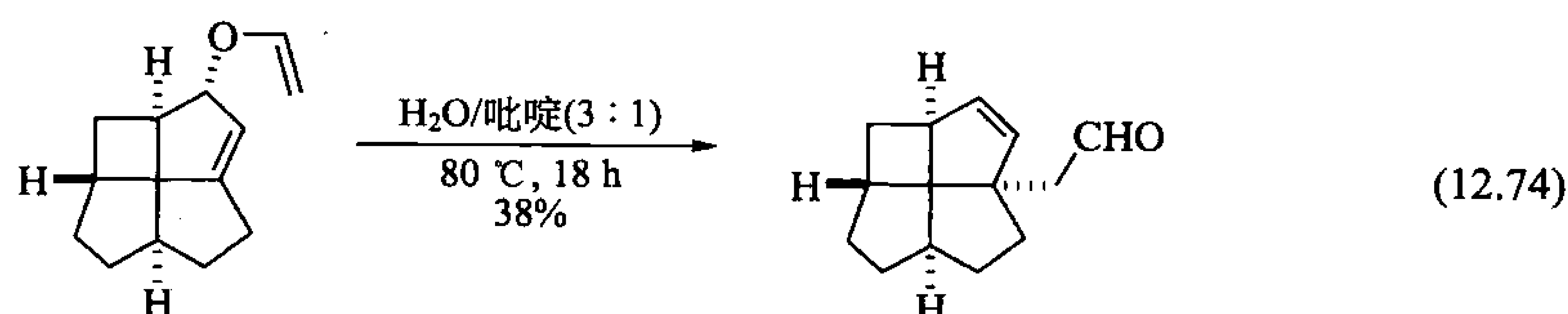


而对有保护的相同底物，若在有机溶剂中进行同一重排反应则有很大的差别，通常会引起乙醛的消除[158]。

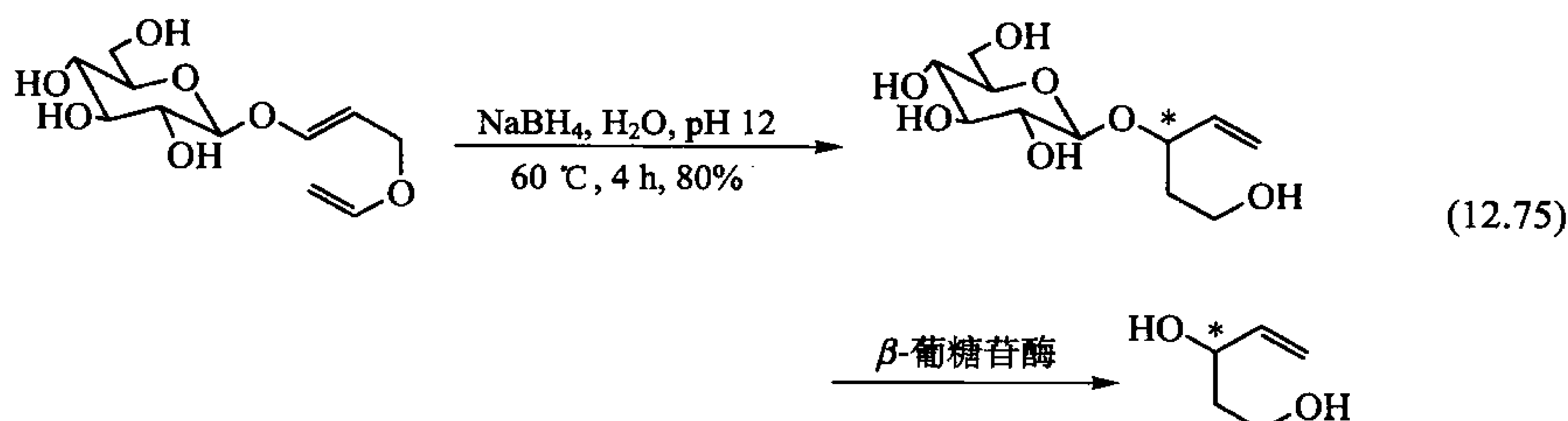
烯丙基乙烯基醚是 Inhoffenn-Lythgoe 二醇合成中的关键中间体，水对烯丙基乙烯基醚的 [1,3]-σ-迁移也有影响（反应式 12.73）。在 0.1 N 的 NaOH 水溶液中，95 ℃下，重排反应仅需 5 h，给出 82%产率的醛，而相应的甲酯在十氢萘中加热，并延长反应时间也仅得到回收的原料。



令人感兴趣地注意到，所有将 Claisen 重排反应应用于 fenestrane 体系的碳骨架的前期努力，以及在合成 fenestrane 稠环时引入一个反式结构的努力都没有获得成功。如反应式 12.74 所示，在水/吡啶中很容易发生 fenestrane 的重排反应，生成 fenestrane 醛，在两个五元环间相对乙醛单元具有反式的构型。



Lubineau 等在 Claisen 重排反应中采用糖为手性辅助基团，能达到中等的不对称诱导（20% *de*）（反应式 12.75）[159]。在这里，因为官能化的葡萄糖很容易被除去，因此被选为手性辅基。在分离非对映异构体后，能得到对映异构纯的物质。

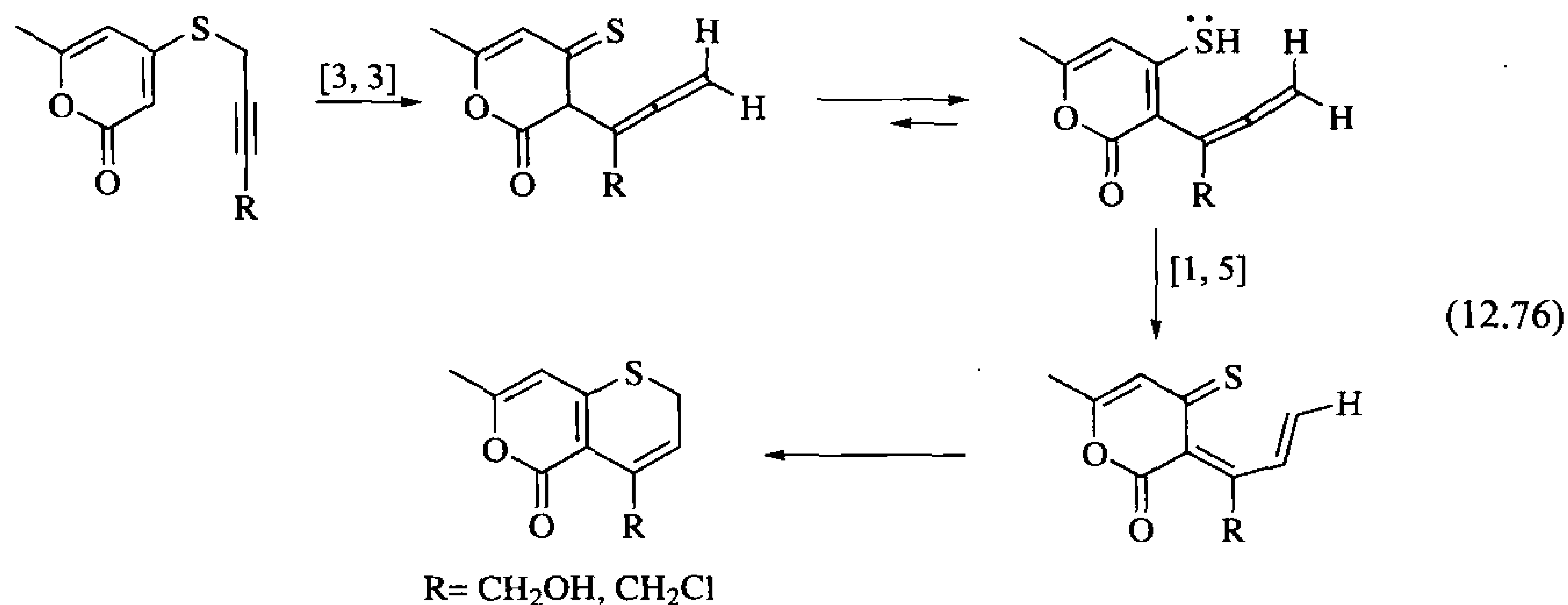


通过多种方法已对 Claisen 重排反应加速效应的根源进行了广泛的研究[160]。自恰场（self-consistent-field）的溶剂化模型被应用于水相 Claisen 重排反应[161]。可以假设，水对 Claisen 重排反应的加速效应是源于溶剂的诱导极化作用和一级水合外层的亲水效应[162]。Jorgensen[163]和 Gajewski[164]进行的理论研究提出，过渡态中氢键的增加对所观察到的加速现象起主要作用。同时还进行了烯丙基乙烯基醚重排反应同位素效应的研究[165]。Gajewski 进行的关于二级氘动力学同位素效应的研究对包括离子型过渡态的反应历程提出了不同的观点[166]。结合量子力学和统计力学的方法，Gao 指出，对不同底物反应的加速作用的程度也不同[167]。通过杂化量子力学和经典 Monte Carlo 模拟的方法，研究了水合作用对烯丙基乙烯基醚 Claisen 重排反应加速效应的影响[168]。许多连续介质模型，结合 *ab initio* 波函数，已被应用于预测水溶剂对烯丙基乙烯基醚 Claisen 重排反应的影响[169]。

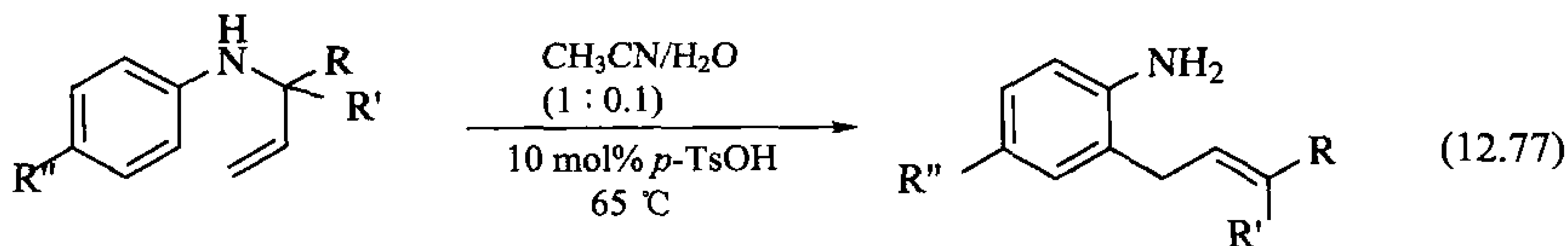
Monte Carlo 模拟已被 Jorgensen 用来测定在水和甲醇中从分支酸酯重排到预苯酸（prephenate）的溶剂化自由能的差[170]。计算重现了所观察到的水中反应比甲醇快 100 倍的结果。速度差别的唯一原因是，在水中，单一的水分子可作为与 C_4 羟基和侧链酯基形成双氢键的给体，从而使假双轴构象异构体的数目大大增加。

水中反应和催化反应的速度常数上的差别归因于底物中最易进攻的构象异构体（near attack conformers，NAC）的摩尔分数[171]。这些结果和对过渡态稳定作用重要性的了解支持了另外的研究建议，即为实现最有效的催化，酶利用了混合物中的 NAC 和过渡态的稳定作用。结合 QM/MM 和 Monte Carlo（MC）/自由能振动（free-energy perturbation，FEP）方法发现，在水中、甲醇中和气相分别有 82%、57%和 1%的分支酸酯（chorismate）构象异构体处于 NAC 的结构[172]。反应在水中比在甲醇中快的事实归因于一级外层溶剂分子的相互作用导致在水中的过渡态有更大的稳定性。已将分支酸酯在水中的 Claisen 重排反应与在大肠肝菌中分支酸变位酶的活性位点上的重排反应做了比较[173]。在活性位点形成 NAC（7.8 kcal/mol）的效率为酶促反应提供约 90%的动力学优先，与水相反应相当。

为区域选择性地合成噻喃并[2,3-b]吡喃-2-酮和噻吩并[2,3-b]吡喃-2-酮，应用了硫杂-Claisen 重排反应[174]（反应式 12.76）。通过在乙腈/水中采用催化量的 *p*-甲苯磺酸，*N*-(1,1-二取代-烯丙基)苯胺的芳香氨基 Claisen 重排反应能清洁地产生 2-烯丙基苯胺，反应产率很高（反应式 12.77）[175]。



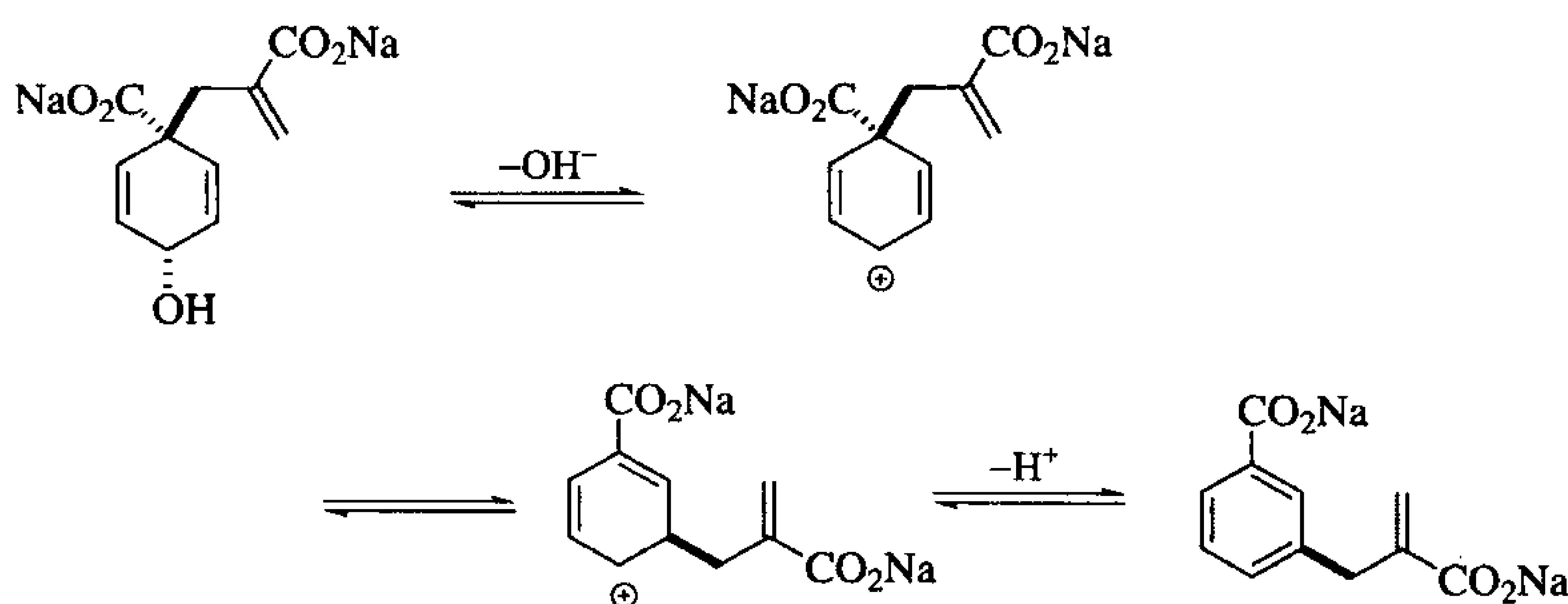
(12.76)



(12.77)

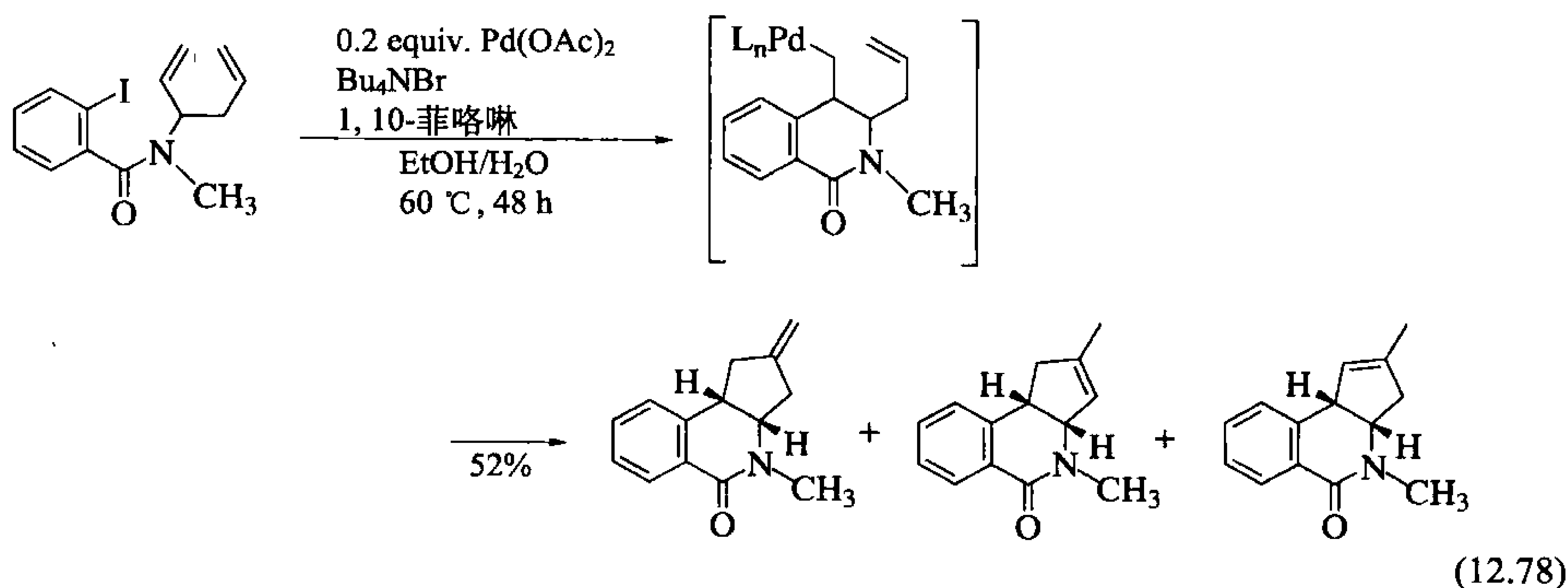
12.3.2 Cope 重排反应

水相 Cope 重排反应也已被研究。已研究了从碳预苯酸酯到碳分支酸酯的 Cope 重排反应[176]。碳预苯酸酯及其差向异构体经历了自发的酸催化水相脱羧反应。只有在高 pH 时，Cope 重排才能伴有脱羧反应，而在 pH=12 时，90 ℃下，碳预苯酸酯慢慢地重排成碳分支酸酯，然后迅速脱水给出主要产物，3-(2-羧基烯丙基)苯甲酸（图示 12.6）。



图示 12.6

在菲咯啉的反应中，可能发生了螯合辅助的 Pd-催化 Cope 重排反应，生成异喹啉衍生物（反应式 12.78）[177]。以水为介质和采用配体有利于底物进行的双 Heck 反应中烯烃的插入，而超过了 β-氢消除。



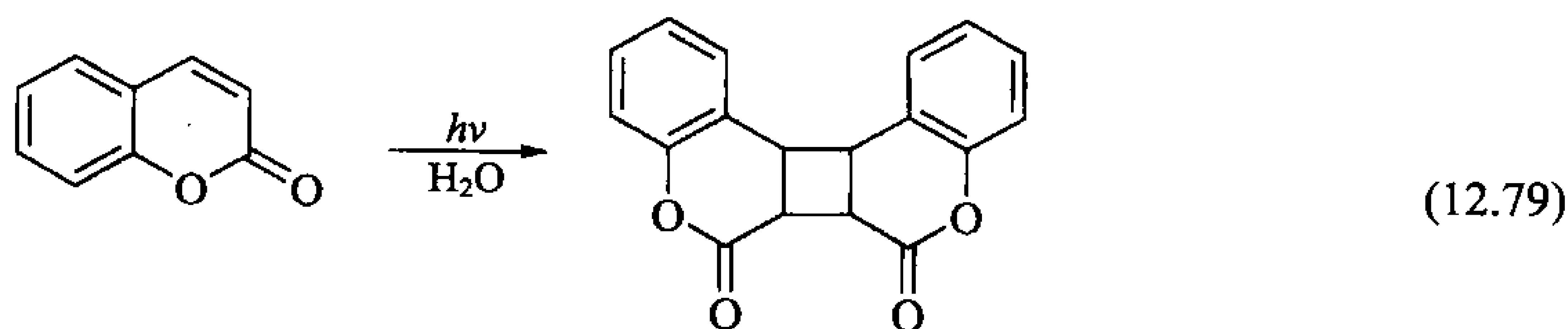
(12.78)

12.4 光化学环加成反应

关于在有序的介质中，包括水溶剂中的有机光化学已发表了一个很好的文献综述[178]。胸腺嘧啶、尿嘧啶及其衍生物的水中光二聚反应的量子效率与在其他有

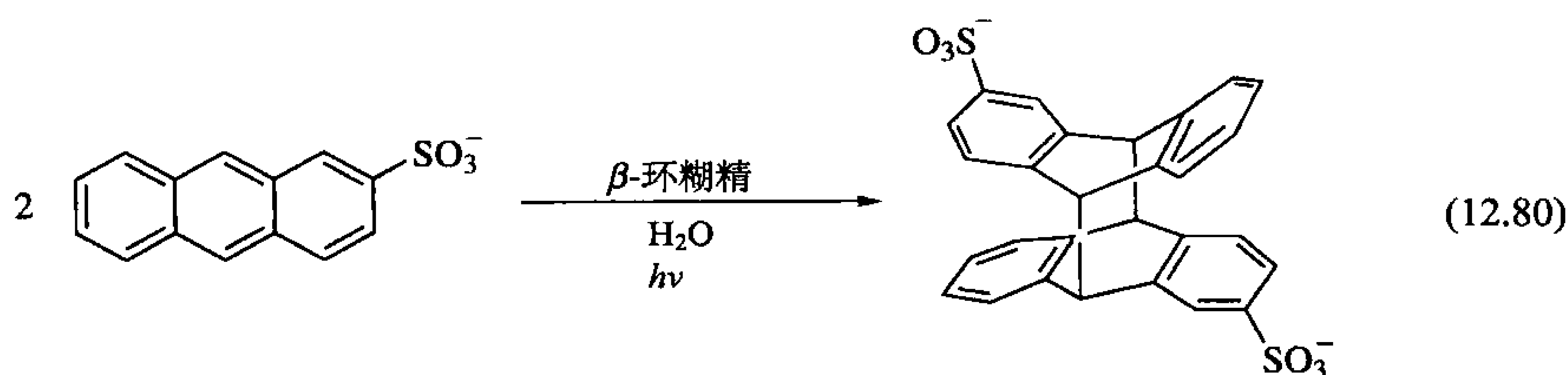
机溶剂中相比有极大的增加。量子效率的增加归因于反应试剂在基态的预缔合。

在水中溶解度差的有机底物，如1,2-二苯乙烯或肉桂酸烷基酯，能高效地进行水中光二聚反应。而在有机溶剂，如苯中，主要发生 *cis-trans* 异构化反应[179]。如在 Diels-Alder 反应时，LiCl 的加入（增加疏水效应）提高了二聚反应的产率。另一方面，盐酸胍的加入（减小疏水效应）则降低了产物的产率。1,2-二苯乙烯的光二聚反应在羟基溶剂（如甲醇或水）中比在非羟基溶剂（如己烷、苯或乙腈）中更有效[180]。光二聚反应的加速作用可能来自荧光的溶质-溶质聚合体。同样，水中的香豆素二聚反应比在有机溶剂中更有效（反应式 12.79）[181]。



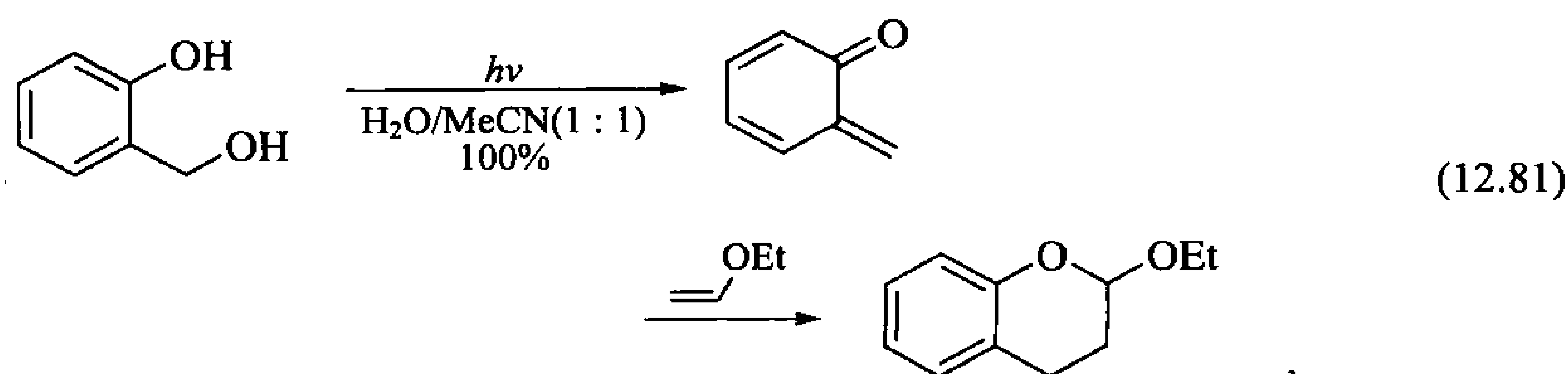
(12.79)

水中二聚反应的量子产率比在苯和甲醇中高 100 倍。水中加入表面活性剂，将会聚集形成胶束。已发现，胶束的形成对光二聚反应的区域和立体选择性有明显的影响。在有胶束时，胶束内的疏水区域为在整体的水溶剂中提供了一个疏水的口袋。采用环糊精也有相似的疏水笼状效应。这样，在这种情况下，能预测形成产物时的选择性。实际上，蒽-2-磺酸的二聚反应能产生四个异构体，而有 β-环糊精存在时，相同的反应仅给出一个异构体（反应式 12.80）[182]。



(12.80)

采用适当取代的 *o*-羟基苄醇前体化合物，光化学反应产生的甲基邻醌在乙腈/水溶液中进行高效的分子内 Diels-Alder 环化反应形成六氢大麻酚环体系（反应式 12.81）[183]。激光光解研究表明，中间体甲基邻醌的存活期 >2 ms。反应的量子产率和荧光参数强烈地取决于在 H_2O/CH_3CN 混合溶剂中水的比例。



(12.81)

参考文献

1. For general reviews of pericyclic reactions, see: Woodward, R. B., Hoffmann, R., *The Conservation of Orbital Symmetry*, Cambridge University Press, London, 1972; Marchand, A. P., Lehr, R. E., *Pericyclic Reactions*, Academic Press, New York, 1977.
2. Fleming, I., *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley & Sons, Chichester, 1976.
3. van Eldik, R., Asano, T., Le Nobel, W. J., *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 549.
4. Dauben, W. G., Krabbenhoft, H. O., *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1992.
5. Kumar, A., *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 230.
6. Carruthers, W., *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis, Tetrahedron Organic Chemistry Series*, Vol. 8, Baldwin, J. E., and Magnus, P. D., eds., Pergamon Press, 1990.
7. Blake, J. F., Jorgensen, W. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7430; Blake, J. F., Lim, D., Jorgensen, W. L., *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 803.
8. Breslow, R., Guo, T., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5613.
9. Breslow, R., Rizzo, C. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4340. For recent theoretical studies on the hydrophobic effect, see: Muller, N., *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 23.
10. (a) Schneider, H. J., Sangwan, N. K., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1787, (b) Schneider, H. J., Sangwan, N. K., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 896. (c) Hunt, I., Johnson, C. D., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1991**, 1051.
11. Sangwan, N. K., Schneider, H. J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1989**, 1223.
12. Blokzijl, W., Blandamer, M. J., Engberts, J. B. F. N., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4241; Blokzijl, W., Blandamer, M. J., Engberts, J. B. F. N., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5440; Otto, S., Blokzijl, W., Engberts, J. B. F. N., *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5372.
13. Engberts, J. B. F. N., *Pure & Appl. Chem.* **1995**, *67*, 823.
14. Jenner, G., *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1189.
15. Pai, C. K., Smith, M. B., *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3731; Smith, M. B., Fay, J. N., Son, Y. C., *Chem. Lett.* **1992**, 2451.
16. Griesbeck, A. G., *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3477.
17. Braisted, A. C., Schultz, P. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7430; Hilvert, D., Hill, K. W., Nared, K. D., Auditor, M. T. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9261.
18. Meekel, A. A. P., Resmini, M., Pandit, U. K., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 571.

19. Jackson, D. Y., Jacobs, J. W., Sugasawara, R., Reich, S. H., Bartlett, P. A., Schultz, P. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4841; Hilvert, D., Carpenter, S. H., Nared, K. D., Auditor, M. T. M., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1988**, *85*, 4953.
20. Braisted, A. C., Schultz, P. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2211.
21. For reviews, see: Breslow, R., *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 159; Grieco, P. A., *Aldrichim. Acta* **1991**, *24*, 59; Otto, S; Engberts, J. B. F. N., *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1365; Wittkopp, A., Schreiner, P. R., *Chem. Dien. Polyen.* **2000**, *2*, 1029; Keay, B. A., Hunt, I. R., *Adv. Cycloadd.* **1999**, *6*, 173.
22. Diels, O., Alder, K., *Liebigs Ann. Chem.* **1931**, *490*, 243; Hopff, H., Rautenstrauch, C. W., U.S. Patent 2,262,002; *Chem. Abstr.*, **1942**, *36*, 1046; Woodward, R. B., Baer, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1161; Koch, H., Kotlan, J., Markurt, H., *Monatsh. Chem.* **1965**, *96*, 1646.
23. Rideout, D. C., Breslow, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7816.
24. Ben-Naim, A., *Hydrophobic Interactions*, Plenum Press, New York, 1980; Tanford, C., *The Hydrophobic Effect*, 2nd ed., John Wiley, New York, 1980.
25. von Hippel, P. H., Schleich, T., *Acc. Chem. Res.* **1969**, *2*, 257.
26. Breslow, R., Maitra, U., Rideout, D., *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1901; Breslow, R., Maitra, U., *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1239.
27. Berson, J. A., Hamlet, Z., Mueller, W. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 297; Samii, A. A. Z., de Savignac, A., Rico, I., Lattes, A., *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3683.
28. Sternbach, D. D., Rossana, D. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5853.
29. Wang, W. B., Roskamp, E. J., *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7631.
30. Keay, B. A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 419.
31. Bourgeois-Guy, A., Gore, J., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1992**, *129*, 490.
32. Wijnen, J. W., Engberts, J. B. F. N., *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2039.
33. Gonzalez, A., Holt, S. L., *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3186.
34. Utley, J. H. P., Oguntoye, E., Smith, C. Z., Wyatt, P. B., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7249.
35. Hollis, T. K., Robinson, N. P., Bosnich, B., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5464.
36. Kobayashi, S., Hachiya, I., Araki, M., Ishitani, H., *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3755.
37. Otto, S., Engberts, J. B. F. N., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2645; Otto, S., Bertoncin, F., Engberts, J. B. F. N., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7702.
38. Ishihara, K., Hanaki, N., Funahashi, M., Miyata, M., Yamamoto, H., *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1995**, *68*, 1721.

39. For a recent review, see: Fringuelli, F., Piermatti, O., Pizzo, F., Vaccaro, L., *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 439.
40. Loh, T.-P., Pei, J., Lin, M., *Chem. Commun.* **1996**, 2315.
41. Zhu, Z., Espenson, J. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3507; Bianchini, C., *Chemtracts: Org. Chem.* **1998**, *11*, 99.
42. Prajapati, D., Laskar, D. D., Sandhu, J. S., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8639.
43. Laurent-Robert, H., Le Roux, C., Dubac, J., *Synlett* **1998**, 1138.
44. Mubofu, E. B., Engberts, J. B. F. N., *J. Phys. Org. Chem.* **2004**, *17*, 180.
45. Tsai, S.-H., Chung, W.-S., Wu, H.-J., *J. Chin. Chem. Soc.* **1996**, *43*, 281.
46. Otto, S., Engberts, J. B. F. N., Kwak, J. C. T., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9517; Manabe, K., Mori, Y., Kobayashi, S., *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11203; Rispens, T., Engberts, J. B. F. N., *Org. Lett.* **2001**, *3*, 941.
47. Jaeger, D. A., Wang, J., *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6745; Jaeger, D. A., Su, D., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 257; Su, D., Jaeger, D. A., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7871; Jaeger, D. A., Su, D., Zafar, A., Piknova, B., Hall, S. B., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2749.
48. Chung, W.-S., Wang, J.-Y., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 971.
49. Colonna, S., Manfredi, A., Annunziata, R., *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3347.
50. Katayama, K., Kobayashi, T., Oikawa, H., Honma, M., Ichihara, A., *Biochim. Biophys. Act.* **1998**, *1384*, 387.
51. Gouverneur, V. E., Houk, K. N., Pascual-Teresa, B., Beno, B., Janda, K. D., Lerner, R. A., *Science*, **1993**, *262*, 204.
52. Ramachary, D. B., Chowdari, N. S., Barbas, C. F., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6743.
53. Kusukawa, T., Nakai, T., Okano, T., Fujita, M., *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 284.
54. Rispens, T., Engberts, J. B. F. N., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7369; Chiba, K., Jinno, M., Nozaki, A., Tada, M., *Chem. Commun.* **1997**, 1403; Diego-Castro, M. J., Hailes, H. C., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2211.
55. Kim, S. P., Leach, A. G., Houk, K. N., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4250.
56. Itami, K., Nokami, T., Yoshida, J.-I., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1074; Itami, K., Yoshida, J.-I., *Chem. Rec.* **2002**, *2*, 213; Itami, K., Nokami, T., Yoshida, J.-I., *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 441.
57. Korzenski, M. B., Kolis, J. W., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5611; Ikushima, Y., *Rec. Res. Dev. Chem. Phys.* **2000**, *1*, 123; Harano, Y., Sato, H., Hirata, F., *Chem. Phys.* **2000**, *258*, 151.
58. Wittkopp, A., Schreiner, P. R., *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 407.
59. Elguero J., Goya, P., Paez, J. A., Cativiela, C., Mayoral, J. A., *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 473.

60. Lubineau, A., Queneau, Y., *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2653; Lubineau, A., Queneau, Y., *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1001; Lubineau, A., Queneau, Y., *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6697; Lubineau, A., Bienayme, H., Queneau, Y., Scherrmann, M. C., *New J. Chem.* **1994**, *18*, 279; Lubineau, A., Bienayme, H., Queneau, Y., *Carbohydr. Res.* **1995**, *270*, 163.
61. Lakner, F. J., Negrete, G. R., *Synlett* **2002**, 643.
62. Ishihara, K., Yamamoto, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1561; Ishihara, K., Kurihara, H., Yamamoto, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3049; Ishihara, K., Kurihara, H., Matsumoto, M., Yamamoto, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6920.
63. Kanemasa, S., Oderaotoshi, Y., Yamamoto, H., Tanaka, J., Wada, E., Curran, D. P., *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6454.
64. Carbone, P., Desimoni, G., Faita, G., Filippone, S., Righetti, P., *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6099.
65. Diego-Castro, M. J., Hailes, H. C., *Chem. Commun.* **1998**, 1549.
66. Otto, S., Boccaletti, G., Engberts, J. B. F. N., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4238.
67. Otto, S., Engberts, J. B. F. N., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6798.
68. Miyamoto, H., Kimura, T., Daikawa, N., Tanaka, K., *Green Chemistry* **2003**, *5*, 57.
69. Isaacs, N. S., Maksimovic, L., Laila, A., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1994**, 495.
70. Graziano, G., *J. Phys. Org. Chem.* **2004**, *17*, 100.
71. Meijer, A., Otto, S., Engberts, J. B. F. N., *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8989.
72. Kong, S., Evanseck, J. D., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10418.
73. Kumar, A., *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1; Kumar, A., Pawar, S. S., *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1745; Kumar, A., *J. Phys. Org. Chem.* **1996**, *9*, 287; Pawar, S. S., Phalgune, U., Kumar, A., *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7055; Kumar, A., Phalgune, U., Pawar, S. S., *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, *13*, 555; Kumar, A., Deshpande, S. S., *J. Phys. Org. Chem.* **2002**, *15*, 242.
74. Deshpande, S. S., Pawar, S. S., Phalgune, U., Kumar, A., *J. Phys. Org. Chem.* **2003**, *16*, 633.
75. Cativiela, C., Garcia, J. I., Mayoral, J. A., Salvatella, L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2,* **1994**, 847; Cativiela, C., Garcia, J. I., Gil, J., Martinez, R. M., Mayoral, J. A., Salvatella, L., Urieta, J. S., Mainar, A. M., Abraham, M. H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2,* **1997**, 653.
76. Chandrasekhar, J., Shariffskul, S., Jorgensen, W. L., *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 8078.
77. Assfeld, X., Ruiz-Lopez, M. F., Garcia, J. I., Mayoral, J. A., Salvatella, L., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1371.

78. Furlani, T. R., Gao, J., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5492.
79. Schlachter, I., Mattay, J., Suer, J., Hoeweler, U., Wuerthwein, G., Wuerthwein, E.-U., *Tetrahedron* **1997**, *53*, 119.
80. Telan, L. A., Firestone, R. A., *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14269.
81. Grieco, P. A., Garner, P., He, Z. M., *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1897.
82. Grieco, P. A., Yoshida, K., Garner, P., *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3137.
83. Grieco, P. A., Garner, P., Yoshida, K., Huffmann, J. C., *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3807.
84. Grieco, P. A., Yoshida, K., He, Z. M., *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5715.
85. Grieco, P. A., Galatsis, P., Spohn, R. F., *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2847.
86. Proust, S. M., Ridley, D. D., *Aust. J. Chem.* **1984**, *37*, 1677.
87. Yoshida, K., Grieco, P. A., *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 5257.
88. Drewes, S. E., Grieco, P. A., Huffman, J. C., *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1309.
89. Brandes, E., Grieco, P. A., Garner, P., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 500.
90. Yoshida, K., Grieco, P. A., *Chem. Lett.* **1985**, 155.
91. Williams, D. R., Gaston, R. D., Horton, I. B. III, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1391.
92. Van Royen, L. A., Mijngheer, R., Declercq, P. J., *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4667.
93. Grootaert, W. M., Declercq, P. J., *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1731, Nuyttens, F., Appendino, G., De Clercq, P. J., *Synlett.* **1991**, 526.
94. Zezza, C. A., Smith, M. B., *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1161.
95. Saksena, A. K., Girijavallabhan, V. M., Chen, Y. T., Jao, E., Pike, R. E., Desai, J. A., Rane, D., Ganguly, A. K., *Heterocycles*, **1993**, *35*, 129.
96. Cativiela, C., Diaz de Villegas, M. D., Mayoral, J. A., Avenoza, A., Peregrina, J. M., *Tetrahedron* **1993**, *49*, 677.
97. Arseniyadis, S., Rodriguez, R., Yashunsky, D. V., Camara, J., Ourisson, G., *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4843.
98. Tsuboi, M., *Chem. Expr.* **1993**, *8*, 441.
99. Witter, D. J., Vederas, J. C., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2613.
100. Al-Badri, H., Collignon, N., *Synthesis* **1999**, 282.
101. Yang, Y., Chan, T. H., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 402.
102. Hill, K. W., Taunton-Rigby, J., Carter, J. D., Kropp, E., Vagle, K., Pieken, W., McGee, D. P. C., Husar, G. M., Leuck, M., Anziano, D. J., Sebesta, D. P., *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5352.
103. Pozsgay, V., Vieira, N. E., Yergey, A., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3191.

104. Amantini, D., Fringuelli, F., Piermatti, O., Pizzo, F., Vaccaro, L., *Green Chemistry* **2001**, *3*, 229.
105. Amantini, D., Fringuelli, F., Piermatti, O., Pizzo, F., Vaccaro, L., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9263.
106. For reviews, see: Fringuelli, F., Piermatti, O., Pizzo, F., *Targ. Heterocycl. Syst.* **1997**, *1*, 57; Parker, D. T., in *Organic Synthesis in Water*, Grieco, P. A., ed., Blackie, London, UK, 1998, p.47.
107. Larsen, S. D., Grieco, P. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1768.
108. Oppolzer, W., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 1031.
109. Grieco, P. A., Parker, D. T., Fobare, W. F., Ruckle, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5859; Wijnen, J. W., Engberts, J. B. F. N., *Liebigs Ann. Rec.* **1997**, 1085.
110. Grieco, P. A., Bahsas, A., *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5746.
111. Waldmann, H., *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 307; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 274; Waldmann, H., *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 231; Waldmann, H., Braun, M., *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1045.
112. Lock, R., Waldmann, H., *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2753.
113. Kobayashi, S., Ishitani, H., Nagayama, S., *Synthesis* **1995**, 1195; Yu, L., Chen, D., Wang, P. G., *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2169.
114. Akiyama, T., Takaya, J., Kagoshima, H., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7831.
115. Akiyama, T., Matsuda, K., Fuchibe, K., *Synlett* **2002**, 1898.
116. Hague, C., Patmore, N. J., Frost, C. G., Mahon, M. F., Weller, A. S., *Chem. Commun.* **2001**, 2286.
117. Loncaric, C., Manabe, K., Kobayashi, S., *Chem. Commun.* **2003**, 574.
118. Meekel, A. A. P., Resmini, M., Pandit, U. K., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 571.
119. Lubineau, A., Auge, J., Lubin, N., *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7529.
120. Grieco, P. A., Henry, K. J., Nunes, J. J., Matt, J. E. Jr., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 368.
121. MacKeith, R. A., McCague, R., Olivo, H. F., Palmer, C. F., Roberts, S. M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1,* **1993**, 313.
122. McCague, R., Olivo, H. F., Roberts, S. M., *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3785.
123. Lubineau, A., Auge, J., Lubin, N., *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4639; Auge, J., Lubin-Germain, N., *J. Chem. Ed.* **1998**, *75*, 1285; Lubineau, A., Queneau, Y., *J. Carbohydrate Chem.* **1995**, *14*, 1295.
124. Lubineau, A., Grand, E., Schermmann, M.-C., *Carbohydr. Res.* **1997**, *297*, 169.
125. Naruse, M., Aoyagi, S., Kibayashi, C., *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 595.

126. Naruse, M., Aoyagi, S., Kibayashi, C., *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9213; Naruse, M., Aoyagi, S., Kibayashi, C., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 1113.
127. Wijnen, J. W., Zavarise, S., Engberts, J. B. F. N., Charton, M., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2001.
128. Naruse, M., Aoyagi, S., Kibayashi, C., *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1358; Kibayashi, C., Aoyagi, S., *Synlett* **1995**, 873.
129. Grieco, P. A., Kaufman, M. D., *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6041.
130. Zhang, J.-H., Li, C.-J., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3969.
131. Li, Z., Zhang, J.-H., Li, C.-J., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 153.
132. Chen, L., Li, C.-J., *Green Chem.* **2003**, *5*, 627.
133. Chen, L., Li, Z., Li, C.-J., *Synlett.* **2003**. 732.
134. Yadav, J. S., Reddy, B. V. S., Srinivas, M., Padmavani, B., *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3261.
135. Mikami, K., Kotera, O., Motoyama, Y., Sakaguchi, H., *Synlett* **1995**, 975.
136. Attanasi, O. A., De Crescentini, L., Filippone, P., Fringuelli, F., Mantellini, F., Matteucci, M., Piermatti, O., Pizzo, F., *Helv. Chim. Act.* **2001**, *84*, 513 ; Fringuelli, F., Matteucci, M., Piermatti, O., Pizzo, F., Burla, M. C., *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4661.
137. Yu, L., Li, J., Ramirez, J., Chen, D., Wang, P. G., *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 903.
138. Agami, C., Couty, F., Poursoulis, M., Vaissermann, J., *Tetrahedron* **1992**, *48*, 431.
139. Lee, G. A., *Synthesis* **1982**, 508.
140. Inoue, Y., Araki, K., Shiraishi, S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 3079.
141. Rao, K. R., Bhanumathi, N., Srinivasan, T. N., Sattur, P. B., *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 899.
142. Rao, K. R., Bhanumathi, N., Sattur, P. B., *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3201.
143. Lubineau, A., Bouchain, G., Queneau, Y., *J. Chem. Soc., Perkin T. 1*, **1995**, 2433.
144. Deroose, F. D., De Clercq, P. J., *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2615.
145. Wijnen, J. W., Steiner, R. A., Engberts, J. B. F. N., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5389.
146. Jiang, N., Li, C.-J., *Chem. Commun.* **2004**, 394.
147. For a review, see: Ganem, B., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 936.
148. White, W. N., Wolfarth, E. F., *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2196 and 3585.
149. Ponaras, A. A., *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3866; Coates, R. M., Rogers, B. D., Hobbs, S. J., Peck, D. R., Curran, D. P., *J. Am. Chem. Soc.*

1987, *109*, 1160; Gajewski, J. J., Jurayj, J., Kimbrough, D. R., Gande, M. E., Ganem, B. Carpenter, B. K., *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1170.

150. Copley, S. D., Knowles, J. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5008.
151. Brower, K. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4370.
152. Walling, C., Naiman, M., *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2628.
153. Wipf, P., Ribe, S., *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1503; Wipf, P., Rodriguez, S., *Adv. Synth Catal.* **2002**, *344*, 434.
154. Jackson, D. Y., Jacobs, J. W., Sugasawara, R., Reich, S. H., Bartlett, P. A., Schultz, P. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4841; Hilvert, D., Carpenter, S. H., Nared, K. D., Auditor, M. T. M., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1988**, *85*, 4953.
155. Braisted, A. C., Schultz, P. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2211.
156. Brandes, E., Grieco, P. A., Gajewski, J. J., *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 515.
157. Grieco, P. A., Brandes, E. B., McCann, S., Clark, J. D., *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5849.
158. McMurry, J. E., Andrus, A., Ksander, G. M., Musser, J. H., Johnson, M. A., *Tetrahedron* **1981**, *37*, 319 (Supplement No. 1).
159. Lubineau, A., Auge, J., Bellanger, N., Caillebourdin, S., *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4147; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1,* **1992**, 1631.
160. For reviews, see: Houk, K. N., Zipse, H., *Chemtracts: Org. Chem.* **1993**, *6*, 51; Storer, J. W., Giesen, D. J., Hawkins, G. D., Lynch, G. C., Cramer, C. J., Truhlar, D. G., Liotard, D. A., *ACS Symposium Series* (1994), 568 (*Structure and Reactivity in Aqueous Solution*), 24.
161. Cramer, C. J., Truhlar, D. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 8794.
162. Gao, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1563; Davidson, M. M., Hillier, I. H., Hall, R. J., Burton, N. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9294.
163. Severance, D. L., Jorgensen, W. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10966.
164. Gajewski, J. J., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5500.
165. Gajewski, J. J., *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 219.
166. Gajewski, J. J., Brichford, N. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3165.
167. Sehgal, A., Shao, L., Gao, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11337.
168. Gao, J., Xia, X., *ACS Symposium Series* **(1994)**, 568 (*Structure and Reactivity in Aqueous Solution*), p. 212.
169. Davidson, M. M., Hillier, I. H., Hall, R. J., Burton, N. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9294; Davidson, M. M., Hillier, I. H., *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 6748; Davidson, M. M., Hillier, I. H., Vincent, M. A., *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *246*, 536.
170. Carlson, H. A., Jorgensen, W. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8475.
171. Hur, S., Bruice, T. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10540.

172. Repasky, M. P., Guimaraes, C. R. W., Chandrasekhar, J., Tirado-Rives, J., Jorgensen, W. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6663.
173. Hur, S., Bruice, T. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5964.
174. Majumdar, K. C., Sarkar, S., Ghosh, S., *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 1265.
175. Cooper, M. A., Lucas, M. A., Taylor, J. M., Ward, A. D., Williamson, N. M., *Synthesis* **2001**, 621.
176. Aemissegger, A., Jaun, B., Hilvert, D., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6725.
177. Grotjahn, D. B., Zhang, X. J., *Mol. Catal. A: Chem.* **1997**, *116*, 99.
178. Ramamurthy, V., *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5753.
179. Syamala, M. S., Ramamurthy, V., *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3712.
180. Ito, Y., Kajita, T., Kunimoto, K., Matsuura, T., *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 587.
181. Muthuramu, K., Ramamurthy, V., *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3976.
182. Tamaki, T., *Chem. Lett.* **1984**, 53; Tamaki, T., Kokubu, T., *J. Inclusion Phenom.* **1984**, *2*, 815.
183. Diao, L., Yang, C., Wan, P., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5369; Barker, B., Diao, L., Wan, P., *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1997**, *104*, 91.

附录　缩略语汇录

AAS，atomic absorption spectroscopy：原子吸收光谱

AA-dUTP，5-(3-amino)allyldeoxyuridine-5′-triphosphate：5-(3-氨基)烯丙基脱氧尿苷-5′-三磷酸酯

AA-UTP，5-(3-amino)allyluridine-5′-triphosphate：5-(3-氨基)烯丙基尿苷-5′-三磷酸酯

acac，acetylacetone：乙酰丙酮

ACCN，1,1′-azobis(cyclohexanecarbonitrile)：偶氮二环己基甲腈

AIBN，2,2′-azo bisisobutyronitrile：2,2′-偶氮二异丁腈

AOT，sodium *bis*(2-ethylhexyl)sulfosuccinate：双(2-乙基己基)丁二酸酯磺酸钠

aq.，aqueous：水溶液

ATRA，atom-transfer radical addition：原子转移自由基加成

ATRP，atom-transfer radical polymerization：原子转移自由基聚合

BAL，benzaldehyde lyase：苯甲醛裂解酶

batho，2,9-dimethyl-4,7-diphenyl-1,10-phenanthrolinedisulfonate：2,9-二甲基-4,7-二苯基-1,10-菲绕啉磺酸盐

BINAP，2,2′-*bis*(diphenylphosphino)-1,1′-binaphthyl：2,2′-双(二苯基膦基)-1,1′-联萘基

BINOL，1,1′-bi-2,2′-naphthol：1,1′-联-2,2′-二萘酚

BLA，Brönsted-acid-assisted Lewis acid：Brönsted 酸辅助的 Lewis 酸

box，*bis*(oxazolinyl)：双噁唑啉基

BQC，2,2′-biquinoline-4,4′-dicarboxylic dipotassium salt：2,2′-双喹啉-4,4′-二羧酸二钾盐

CAN，cerium ammonium nitrate：硝酸铵铈

cat.，catalyst：催化剂

CDC，cross-dehydrogenative coupling：交叉脱氢偶联

COD，cycloocta-1,5-diene：环辛-1,5-二烯

Cp，cyclopentadienyl：环戊二烯基

CTAB，cetyltrimethylammonium bromide：十六烷基三甲基溴化铵

CTACl，cetyltrimethylammonium chloride：十六烷基三甲基氯化铵

CTAOH，cetyltrimethylammonium hydroxide：十六烷基三甲基氢氧化铵

c. e. d.，cohesive energy density：内聚能密度

DABCO，1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane：1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷

dba，dibenzylideneacetone：二亚苄基丙酮

DBFOX/Ph，dibenzofuran-4,6-diyl-2,2′-*bis*(4-phenyloxazoline)：二苯并呋喃-4,6-二基-2,2′-双(4-苯基噁唑啉)

DBSA，dodecylbenzenesulfonic acid：十二烷基苯磺酸

DBU，1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene：1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯
DCE，1,1-dichloroethane：1,1-二氯乙烷
DDQ，2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone：2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌
DEC，dendrimer-encapsulated catalyst：树状分子包封的催化剂
DEDPM，diethyl dipropargyl malonate：二炔丙基丙二酸二乙酯
DEM，diethoxymethane：二乙氧基甲烷
DET，*N*,*N*-dimethylephedrinium tetrafluoroborate：*N*,*N*-二甲基麻黄碱四氟硼酸盐
DHAP，dihydroxyacetone phosphate：二羟基丙酮磷酸酯
DMAP，*N*,*N*-4-dimethylaminopyridine：*N*,*N*-4-二甲基氨基吡啶
DMF，*N*,*N*-dimethylformamide：*N*,*N*-二甲基甲酰胺
DMSO，dimethylsulfoxide：二甲基亚砜
DMTC，5,5-dimethylthiazolidinium-4-carboxylate：5,5-二甲基噻唑啉双离子-4-羧酸盐
DNBF，4,6-dinitrobenzofuroxan：4,6-二硝基苯并（*N*-氧化噁二唑）
dppb，1,4-*bis*(diphenylphosphino)butane：1,4-双(二苯基膦)丁烷
DPPBA，diphenylphosphinobenzoic acid：二苯基膦苯甲酸
dppf，1,1′-*bis*(diphenylphosphino)ferrocene：1,1′-双(二苯基膦)二茂铁
dppp，*bis*-(diphenylphosphino)propane：双(二苯基膦)丙烷
DTAB，dodecyl trimethyl ammonium bromide：十二烷基三甲基溴化铵
DTT，dithiothreitol：二硫苏糖醇
DVB，divinylbenzene：二乙烯苯
ECMCH，4-(ethoxycarbonyl)-4-(1*S*,2*R*,5*S*)-(+)-menthoxycarbonyl-1,6-heptadiyne：4-(乙氧基羰基)-4-(1*S*,2*R*,5*S*)-(+)-甲氧基羰基-1,6-庚二炔
EDC，*N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N*′-ethylcarbodiimide：*N*-(3-二甲胺基丙基)-*N*′-乙基碳二亚胺
EDTA，ethylenediamine tetraacetic acid：乙二胺四乙酸
EHD，electrohydrodimerization：电氢化二聚反应
EWG，electron-withdrawing group：拉电子基团
FDP，fructose-1,6-diphosphate：果糖-1,6-二磷酸酯
FEP，free-energy perturbation：自由能扰动
IBX，*o*-iodoxybenzoic acid：*o*-碘氧基苯甲酸
ICP-AA，induced coupled plasma atomic absorption：诱导耦合等离子原子吸收
IPTC，inverse phase-transfer catalysis：反相相转移催化
ISC，intersystem crossing：系间窜越
KDN，3-deoxy-D-glycero-D-galacto-nonulosonic acid：3-脱氧-D-甘油-D-半乳糖-壬酮糖酸
KDO，3-deoxy-D-manno-octulonate：3-脱氧-*D*-甘露糖-2-辛酮糖酸
LASC，Lewis-acid-surfactant-combined catalyst：Lewis 酸与表面活性剂结合的催化剂
$M(DS)_2$，copper and zinc didodecyl sulfate：双十二烷基硫酸铜/锌
MMO，methanemonooxygenase：甲烷单氧化酶

MPPA，monoperoxyphthalic acid：单过氧邻苯二甲酸
MS，mass spectrometry：质谱
MTBE，methyl *t*-butyl ether：甲基叔丁基醚
NAC，near attack conformers：最易进攻的构象异构体
NBD，norbornadiene：降冰片二烯
NBS，*N*-bromosuccinimide：*N*-溴代丁二酰亚胺
NMO，*N*-methylmorpholine oxide：*N*-甲基吗啉氧化物
NMR，nuclear magnetic resonance：核磁共振
NPSc，nanostructured polymer-supported Sc(Ⅲ) catalyst：具有纳米结构的聚合物负载的 Sc(Ⅲ)催化剂
OLEDS，organic light-emitting diodes：有机发光二级管
OTAC，octadecyltrimethylammonium chloride：十八烷基三甲基氯化铵
PAMAM，poly-amidoamine：聚酰胺基胺
PCBs，polychlorinated biphenyls：多氯联苯
PEO，poly(ethylene oxide)：聚环氧乙烷
Pfl，*pseudomonas fluorescens* lipase：假单胞菌荧光脂肪酶
PHAL，phthalazine：2,3-二氮杂萘
Piv，pivaloyl：新戊酰基
PKR，Pauson-Khand reaction：Pauson-Khand 反应
PMF，potential of mean force：平均力位能
PNIPAM，poly(*N*-isopropyl) acrylamide：聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)
PNO，pyridine *N*-oxide：吡啶 *N*-氧化物
POEPOP，polyoxyethylene-polyoxypropylene：聚氧化乙烯-聚氧化丙烯
PPO，poly(propylene oxide)：聚环氧丙烷
PS-PEG，polystyrene-poly(ethylene glycol)：聚苯乙烯-聚乙二醇
PTA，1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane：1,3,5-三氮杂-7-磷杂金刚烷
PTC，phase-transfer catalyst：相转移催化剂
PVP，poly(*N*-vinyl-2-pyrrolidone)：聚(*N*-乙烯基-2-吡咯烷酮)
py，pyridine：吡啶
QAS，quaternary ammonium salt：季铵盐
QM/MM，quantum mechanical/molecular mechanical：量子力学/分子力学
RCM，ring-closing metathesis：环合换位
RDA，retro-Diels-Alder：逆 Diels-Alder
ROMP，ring-opening metathesis polymerization：开环换位聚合反应
r. t.，room temperature：室温
SAP，supported aqueous phase：负载水相
SCW，supercritical water：超临界水
SDBS，sodium dodecylbenzenesulfonate：十二烷基苯磺酸钠

SDS，sodium dodecylsulfonate：十二烷基硫酸钠
SLS，sodium laurylsulfate：月桂基磺酸钠
TAPS，3- [*tris*(hydroxymethyl) methylamino]-1-propanesulfonic acid：3-[三(羟甲基)甲基氨基]-1-丙磺酸
TBAB，tetrabutylammonium acetate：四丁基乙酸铵
TBA·BF4，tetrabutylammonium tetrafluoroborate：四丁基四氟化硼铵盐
TBDMS，*t*-butyldimethylsilyl：叔丁基二甲基硅基
TBDPS，*t*-butyldiphenylsilyl：叔丁基二苯基硅基
TBHP，*t*-butyl hydroperoxide：叔丁基过氧化氢
TBS，*t*-butyldimethylsilyl：叔丁基二甲基硅基
TCEP，*tris*(2-carboxyethyl)phosphine：三(2-羧乙基)膦
TEA，triethylamine：三乙胺
TEMPO，2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxyl：2,2,6,6-四甲基-1-哌啶氧基
TES，triethylsilyl：三乙基硅基
TFA，trifluoroacetic acid：三氟乙酸
THF，tetrahydrofuran：四氢呋喃
TIPS，triisopropylsilyl：三异丙基硅基
TMEDA，*N*,*N*,*N'*,*N'*-tetramethylethylenediamine：*N*,*N*,*N'*,*N'*-四甲基乙二胺
TMS，trimethylsilyl：三甲基硅基
TOF，turnover frequency：周转频率
Tol，toluene：甲苯
tos，*p*-toluenesulfonate：对甲苯磺酸盐
TPA，*tris*[(2-pyridyl)methyl]amine：三[(2-吡啶基)甲基]胺
TPP，triphenylphosphine：三苯基膦
TPPDS，triphenylphosphine *m*-disulfonate：间(二磺化三苯基膦二钠盐)
TPPMS，triphenylphosphine *m*-monosulfonate：单(*m*-磺酸钠)三苯基膦
TPPTS，triphenylphosphine *m*-trisulfonate：三(*m*-苯磺酸钠)膦
UHP，urea/hydrogen peroxide：尿素/过氧化氢